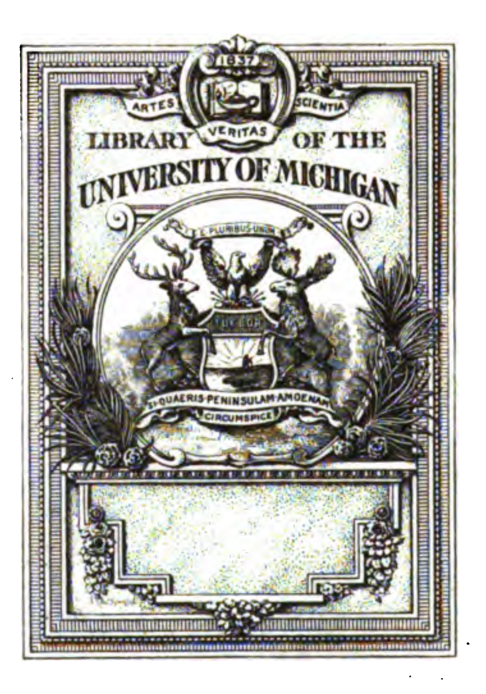
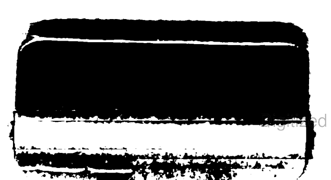



1837
ARTES
SCIENTIA
VERITAS
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE





Historische Studien

aus dem

Pharmakologischen Institute

der

Kaiserlichen Universität Dorpat.

Herausgegeben von

Dr. Rudolf Kobert,
Professor der Geschichte der Medicin und der Pharmakologie.

II.

Halle a. S.
Verlag von Tausch & Grosse.
1890.

MOTTO:

Griechisch und Lateinisch sind das Erbe der Väter, und seit Luther und Melanchthon das deutsche Gymnasium gegründet haben, sind von dem Studium dieser Sprachen die heilsamsten Wirkungen auf die Entwicklung des Geisteslebens in Deutschland ausgegangen.

Chr. **Muff**, Einweihungsrede zum Neubau des König-Wilhelmsgymnasiums zu Stettin. Programm dieses Gymnasiums, 1889, p. 13.

Der physico-mathematischen Facultät

der

Kaiserlichen Universität Dorpat

als ein schwaches

Zeichen der Dankbarkeit

für vielfache Belehrung, Anregung und Unterstützung

gewidmet

vom

Verfasser.

Vorrede.

Die in der Vorrede des vorigen Bändchens ausgesprochene Befürchtung, dass die „historischen Studien“ von den Medicinern modernen Schlages nicht gelesen, geschweige denn gekauft werden würden, hat sich leider bestätigt. Trotz recht anerkennender Besprechungen von Männern wie Puschmann, Husemann, Flückiger, Ilberg ist die Zahl der abgesetzten Exemplare eine so geringe, dass die Herstellungskosten auch nicht im Entferntesten gedeckt worden sind. Dieser Umstand veranlasste den Herausgeber, in das vorliegende zweite Bändchen Abhandlungen mehr experimenteller als historischer Natur aufzunehmen, da sich für solche, namentlich falls sie Recepte zur Verwerthung am Krankenbett enthalten, von Seiten der Mediciner schon eher Interesse und Kauflust zu finden pflegt.

Recht unverblümt wird dieser den rein philologisch-historischen Forschungen abholde Sinn der modernen Medicin characterisirt durch die Kritik eines Vortrags von Puschmann, welche sich in einem der angesehensten deutschen medicinischen Fachblätter[1]) findet, wo es heisst: *„Es scheint uns wenig in unsere Zeit freier Forschung und experimenteller Arbeit hineinzupassen, wenn philologisch-kritische Textrevisionen sich wieder allzusehr in den Vordergrund begeben. Der Worte sind in früherer Zeit wahrlich genug gewechselt — in unsern Tagen gilt in erster Linie die That!“* Etwas Unrichtigeres als die Anschauung, der Unterricht in der Geschichte der Medicin sei ein leeres Worte-Wechseln, kann es kaum geben, und der Verfasser dieser Kritik beweist gerade durch seine Worte, dass er den Sinn und den Nutzen eines guten historisch-medicinischen Unterrichts auch

1) Berliner klinische Wochenschrift 1889, Nr. 40, p. 887. Puschmann hatte in seinem Vortrage die Nothwendigkeit des historischen Unterrichts für Menschenärzte betont, nachdem für Thierärzte die Geschichte der Medicin bereits ein obligatorisches Fach geworden ist.



nicht einmal ahnt. Da derselbe jedoch leider Tausende von Aerzten auf seiner Seite hat, so scheint es dem Unterzeichneten richtig, ihm öffentlich entgegenzutreten, denn „man muss der lautschreienden Thorheit antworten, weil sonst viele Verständige glauben könnten, sie habe Recht". Der Sinn für das rein Materielle wird heutzutage bei den Aerzten zu sehr entwickelt; die Antheilnahme an höheren Interessen wird dadurch verkümmert. Ganz besonders vom deutschen Mediciner gilt der Ausspruch [1]: *„Das Auge des deutschen Forschers ist zu sehr aufs Kleine gerichtet; es hat dadurch, im innerlichen Sinne, den weiten Weltblick verloren. Aber die Natur rächt sich; einzelne Sinne können nur geschärft — oder vielmehr zugespitzt — werden auf Kosten des ganzen Menschen; und damit geht das Gleichgewicht seiner geistigen Existenz verloren".*

Dorpat, im Sept. 1890.

R. Kobert.

---

1) Rembrandt als Erzieher; von einem Deutschen. Leipzig 1890, Verlag von C. L. Hirschfeld, X. Aufl., p. 58.

Inhaltsverzeichniss.

Seite

I. Ueber Bittermittel von Wladimir Ramm.

II. Ueber Bryonia alba von Abraham Mankowsky.

Ueber Bittermittel.

Von

Stud. med. **Wladimir Ramm** aus Grodno.

Mit der goldenen Medaille gekrönte Preisschrift.

A. Historisches.

Unter den vielen noch ungelösten Fragen der Geschichte der Medicin steht die nach der Bedeutung der Bittermittel. oben an, denn schon ehe der Mensch in historische Zeiten eintrat, hat er, wie bereits Bd. I, S. 86 dieser „historischen Studien" dargethan wurde, höchst wahrscheinlich die bitter schmeckenden Stoffe von andern unterscheiden gelernt und bei Krankheiten, wo wir noch jetzt instinctiv oft nach etwas Bitterem Verlangen haben, therapeutisch verwendet. Ehe wir daher über die Stellung der Amara in der jetzigen Pharmacotherapie überhaupt sprechen können, müssen wir logischer Weise kurz uns mit den bei den alten Schriftstellern vorkommenden bitter schmeckenden resp. sogar von ihnen als „bitter" bezeichneten Stoffen beschäftigen, wobei jedoch im Voraus bemerkt werden muss, dass der Begriff der Bittermittel im Laufe der Jahrhunderte immer mehr eingeschränkt worden ist, so dass wir jetzt nur noch solche bitter schmeckende Stoffe darunter verstehen, welche keine Alkaloide sind und vom Magen aus in mässigen Dosen keine characteristische Vergiftung bedingen. Dass diese Definition sehr mangelhaft ist, soll von mir am allerwenigsten bestritten werden. Von den thierischen Stoffen ist besonders die Galle von Anfang an für ein exquisites Amarum erklärt worden, jedoch gehe ich auf dieselbe hier nicht näher ein, da die Bedeutung der Gallensäuren, welche diesen bitteren Geschmack bedingen, von meinen Commilitonen Rywosch [1]) und Nissen [2]) bereits genügend klar gelegt worden ist. Wir werden es also nur mit Pflanzenstoffen hier zu thun haben.

---

1) Arbeiten des pharmacologischen Instituts zu Dorpat, hrsgbn. von Prof. Kobert, Bd. II, p. 102.

2) Wilhelm Nissen, experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Alkalien auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1889, p. 72: Galle und gallensaure Alkalien.

I. Die Ansichten der Alten über Bittermittel.

1. Ob die alten **Aegypter** schon in ausgedehnter Weise von den Bittermitteln Gebrauch gemacht haben, bin ich nicht im Stande zu beweisen, doch lässt sich nach den höchst interessanten pharmakotherapeutischen Einzelheiten, welche uns durch Ebers und Hirschberg [1]) jetzt zugängig geworden sind, dies mit Sicherheit vermuthen. Ferner finden sich unter den von Berendes [2]) zusammengestellten alt-aegyptischen Mitteln einige von enorm bitterem Geschmack, die noch jetzt als Bittermittel üblich sind, wie Kalmus und Absinth. Die bittre Aloë war sehr beliebt; die Ochsengalle wurde äusserlich und innerlich vielfältig angewandt. Auch der Gebrauch der gedämpften Leber bei Augenkrankheiten findet wohl seine Erklärung im bittern Geschmack vieler Lebern. Das Mittel findet sich dann bei Alexander von Tralles wieder und ist noch heute, wie wir später sehen werden, Volksmittel.

2. Von den alten **Juden** wissen wir sogar, dass sie Stoffe kannten, welche eine bittere Geschmacksempfindung zu verdecken im Stande waren. Wenigstens heisst es II. Mos. 15, 25, dass Moses bei Mara in das bitter schmeckende Trinkwasser einen holzigen Arzneistoff einlegte, welcher den bitteren Geschmack völlig beseitigte. Indem ich wegen der bisherigen Deutungen dieses Mittels, welche z. B. Hitzig und v. Lesseps gegeben haben, auf die Ausführungen des Pastor H. Kromphardt [3]) verweise, spreche ich mich dahin aus, dass derartige Mittel für die moderne Wissenschaft erst seit vier Jahren existiren. Das erste dieser Mittel besteht in den Blättern von Gymnema sylvestre (Asclepiadac.). Diese enthalten nach den Untersuchungen von Hooper [4]) eine Säure, Gymnemsäure genannt, welche die Geschmacksempfindung sowohl für Süsses als für Bitteres (selbst für Chinin) völlig aufhebt und die seit undenklicher Zeit z. B. bei den Hindus übliche Anwendung der Droge zu medicinischen Zwecken bedingen dürfte. Die ausserordentliche Brauchbarkeit des Mittels zur Beseitigung bitterer Geschmacksempfindungen wird von Edgeworth und von Berthold [5]) bestätigt. Da die Pflanze in verschiedenen Theilen Africas einheimisch ist, wäre es nicht unmöglich, dass schon Moses sich ihrer bedient hat, falls das wirksame Princip ausser in den Blättern auch im Holze der Pflanze enthalten sein sollte. Das zweite zur Beseitigung eines bittern Geschmacks brauchbare Mittel ist das erst vor wenigen Jahren entdeckte, in der Natur nicht praeformirte Saccharin, von dem naturgemäss in den Schriften des Alterthums nicht geredet werden kann. Dass Moses die beliebtesten Bittermittel der Aegypter seinen Landsleuten bekannt machte, ist selbstverständlich,

---

1) Deutsche medic. Wochenschrift 1889, p. 790 u. 808.

2) Pharmacie bei den alten Culturvölkern. Arch. d. Pharmacie Bd. 225, 1887, Heft 21.

3) Die neuesten Erfindungen und die Bibel. Chemiker-Zeitung 1890, p. 438.

4) Nach den Albany Medical Annals referirt in Therap. Gazette, Vol. XI, 1887, p. 556.

5) B. Berthold, eine Pflanze, welche die Geschmacksempfindung des Bittern und Süssen vernichtet. Wiener medic. Blätter 1887, Nr. 24, p. 753.

und daher finden sich, wenn wir Berendes[1]) glauben dürfen, unter den jüdischen Arzneien Absinth und Kalmus, Fischgalle und Vogelgalle etc.

3. In der **griechischen** Litteratur reicht die Erwähnung der Bittermittel bis auf **Homer** zurück. Patroklos, welcher die Heilkunst von Achill, dem Schüler des Chiron, gelernt hatte, streut auf eine Pfeilwunde, nachdem das Geschoss ausgeschnitten worden ist, zum Zweck der localen Anaesthesie und der Blutstillung eine bittere Wurzel, welche denn auch die genannten zwei Indicationen schnell erfüllte:

ἔνϑα μιν ἐκτανύσας ἐκ μηροῦ τάμνε μαχαίρῃ
ὀξὺ βέλος περιπευκές, ἀπ' αὐτοῦ δ' αἷμα κελαινὸν
νίζ' ὕδατι λιαρῷ, ἐπὶ δὲ ῥίζαν βάλε πικρὴν
χερσὶ διατρίψας, ὀδυνήφατον, ἥ οἱ ἁπάσας,
ἔσχ' ὀδύνας· τὸ μὲν ἕλκος ἐτέρσετο, παύσατο δ' αἷμα.

Ilias XI, 844—848.

In einem späteren Stadium der griechischen Culturgeschichte, wie wir sie in den sogen. **Hippokratischen** Schriften antreffen, kommt zu der äusserlichen Verwendung bitterer Mittel auch ein sehr ausgedehnter innerlicher Gebrauch hinzu. Die Zahl der sämmtlichen Mittel der Hippokratiker beträgt nach Dierbach[2]) 261, nach Berendes[3]) 263, nach v. Grot[4]) 280. Ziehen wir von diesen diejenigen ab, welche wie Eier, Milch, Schildkröten etc. mehr Nahrungsmittel als Arzneien sind, so bleiben etwa 240—250 übrig. Unter diesen befinden sich einer Zählung von Raudnitz[5]) zufolge etwa 30 Amara; 12 Procent aller den Hippokratikern überhaupt bekannten eigentlichen Arzneimittel waren also bitter schmeckende Mittel. Dies ist ein enorm hoher Procentsatz, und die ungeheure Bedeutung unserer Mittel für jene Zeiten ist damit genügend bewiesen. Gehen wir nun an die Deutung dieser Mittel, so müssen wir gleich von vorn herein gestehen, dass dieselbe der mangelhaften Beschreibung wegen eine missliche ist. Ganz dasselbe gilt von der bittern Wurzel des Patroklos, bei welcher die Scholiasten an Achillea, Gentiana etc. etc. gedacht haben, die aber selbst der neueste Autor auf diesem Gebiete, Berendes,[6]) nicht sicher zu deuten wagt.

Nach Raudnitz kann man die Amara der Hippokratiker in drei grosse Gruppen eintheilen, nämlich in a) Amara mucilaginosa, b) Amara aromatica, c) Amara resolventia.

a. In die erste Gruppe, also zu den Amara mucilaginosa, zählt unser Gewährsmann:

1) *Βήχιον,* Tussilago Farfara L., eine bitter schmeckende Pflanze, die noch jetzt gegen chronischen Catarrh verordnet wird. Die Hippokratiker verordneten sie bei Husten, bei ulcerirter Lungenschwind-

1) Pharmacie bei den alten Culturvölkern. Arch. d. Pharmacie Bd. 226, 1888, Heft 16 und 17.

2) J. H. Dierbach, die Arzneimittel des Hippokrates. Heidelberg 1824.

3) Pharmacie bei den alten Culturvölkern. Arch. d. Pharmacie 1889, Bd. 227. p. 44 des Separatabdrucks.

4) Diese Studien Bd. I, p. 79.

5) J. M. Raudnitz, Materia medica Hippocratis. Dissert. inaug. Dresdae 1843.

6) Arch. der Pharmacie Bd. 227, 1889, p. 682.

sucht etc., wie auch äusserlich zu Cataplasmen. Vgl. darüber auch die in Bd. I, p. 103 dieser Studien gemachten weiteren Notizen.

2) Das zweite der Amara mucilaginosa der Hippokratiker soll *Στρούθιον* gewesen sein. Doch führt Raudnitz dieses uns nur sehr ungenügend bekannte Mittel [1]) hier wohl mit Unrecht an, da dasselbe in die Gruppe der Acria gehört.

Als Analogon dafür, dass in der That scharfe Geschmacksempfindungen vom Volke gelegentlich als bitter bezeichnet werden, führe ich Allium fistulosum L., die Winterzwiebel an, die doch ohne Zweifel nicht bitter, sondern scharf schmeckt, von den Griechen aber noch heutigen Tages als *πικρὰ κρομμύδια* d. h. als Bitterzwiebel bezeichnet wird.

Von 3) *Ξάνθιον*, Xanthium Strumarium L., ist zu sagen, dass es bitterlich-scharf schmeckt und seit der Zeit der Hippokratiker bis jetzt Volksmittel geblieben ist mit den verschiedensten Indicationen. Das darin enthaltene Xanthostrumarin von Zander [2]) wartet freilich noch immer einer pharmakologischen Untersuchung. Interessant ist jedenfalls, dass auch andere Species, wie Xanthium spinosum L., Xanthium echinatum Murr. und Xanthium catharticum H. B., in verschiedenen Ländern als Volksmittel sich noch nicht haben verdrängen lassen.

4) *Λινόζωστις*, Mercurialis annua L., kann man nicht in die Gruppe der eigentlichen Amara rechnen; nach Tabernaemontanus [3]) und Matthiolus [4]) begünstigen Mercurialis annua und Mercurialis perennis L. die Verdauung, eine Ansicht, welcher auch neuere Versuche von Hugo Schulz [5]) nicht widersprechen. Vergl. auch diese Studien Bd. I, p. 94.

b. Von den Amara aromatica kennt nach Raudnitz das Corpus der Hippokratischen Schriften:

1) *Ἀψίνθιον*, Artemisia Absinthium L. Dieses Mittel, und zwar die Wurzel und der Saft des Krautes, empfehlen die Hippokratiker innerlich sehr warm bei allen möglichen Krankheiten des Leibes, bei Icterus, zur Herausbeförderung von Lochien, als Diureticum, Purgans, Hydragogum, Emenagogum und Emolliens. Bei Trismus traumaticus und Tetanus soll dies Mittel ebenfalls Gutes leisten. Auch zu äusserlicher Verwendung kam der Absinth, aber seltener.

Eine andere Art dieser Pflanze, die Artemisia pontica L., rühmen die Hippokratiker als ein speciell die Galle und die Placenta treibendes Mittel. Im Uebrigen wird diese Species bei denselben Krankheiten empfohlen wie die erste. Wegen weiterer Angaben verweise ich auf Bd. I, p. 180 dieser Studien.

Noch eine dritte und vierte Art der Artemisia kennt das Hippokratische Corpus, die beide als *Ἀβρότανον* bezeichnet sind und

---

1) Vergleiche über diese Pflanze in diesen Studien Bd. I, p. 87 und 128; Flückiger, Arch. d. Pharm. Bd. 228, 1890, Heft 4 und 5; Nic. Kruskal, Inaug.-Dissert. Dorp. 1890, p. 7.

2) Pharmac. Zeit. f. Russland Bd. 20, p. 661.

3) Kräuterbuch; Basel 1731.

4) Kreutterbuch; Frankfurt 1590.

5) Zur Wirkung der Mercurialis perennis L. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21, 1886, p. 88.



unter denen man nach Raudnitz Artemisia Abrotanum L. und Santolina Chamaecyparissus zu verstehen hat. Das Corpus empfiehlt sie innerlich bei Pleuritis, zur Beschleunigung der Geburt und bei Hysterie, und äusserlich zur Beförderung der Menstruation. Ich verweise betreffs der Artemisia Abrotanum auf das in diesen Studien Bd. I, p. 103 und 178 Gesagte.

Santolina Chamaecyparissus L. s. Sant. cupressiformis Lam. s. Santolina dentata Mönch., jetzt Heiligenpflanze oder Cypressenkraut genannt, besitzt einen aromatisch bittern Geschmack und war unter dem Namen Herba s. Summitates Abrotani foeminae lange Zeit officinell gegen Gelbsucht, Magenschwäche, Krämpfe etc.; ihre Samen liefern ein in Frankreich viel angewandtes wurmtreibendes Oel. Eine verwandte Species, die Santolina jamaicensis K., enthält ein starkes Bittermittel und ist in ihrer Heimath Westindien bei Magenkrankheiten sehr beliebt. Eine dritte Species, Santolina fragrantissima Forsk., wird in Aegypten, Arabien und dem Orient mit den verschiedensten Indicationen angewandt und ist beim Volke dort eben so beliebt wie bei uns die in die gleiche Klasse gehörige Kamille.

2) *Κάλαμος εὐώδης*, Acorus Calamus L., wurde von den Hippokratikern als Mittel zu warmen Umschlägen für den Uterus, zur Desinfection desselben und zu Injectionen in die Gebärmutter, endlich auch zur Hervorrufung der schnelleren Geburt, gegen Fluor albus und als ein den todten Foetus austreibendes Mittel verwendet.

3) Von *Παρθένιον* erwähnen die Hippokratiker zwei Arten, von denen nur *Παρθένιον* non cognominatum nach Raudnitz als ein Amarum zu betrachten sein soll. Es war diese Art der Pflanze dem Corpus zufolge dann empfehlenswerth, wenn es sich um Krankheiten des Magens, der Nieren, der Gebärmutter und des Blutes handelte. Es muss hier erwähnt werden, dass bei einem viel späteren Schriftsteller, dem Pseudoapulejus,[1] Parthenion Synonymum von Artemisia ist. Es ist nicht unmöglich, dass auch das hippokratische erste Parthenion eine Artemisiaspecies betrifft. Die zweite Art der genannten Pflanze, *Παρθένιον τὸ μικρόφυλλον*, Anthemis Cotula L., kann heutzutage nicht mehr in die Gruppe der Bittermittel gerechnet werden, obwohl sie bitter schmeckt. Ebensowenig kann man die folgenden vier Mittel noch jetzt als Amara betrachten, obwohl Raudnitz sie zu den Amara aromatica rechnet.

4) *Εὐάνθημον*, *εὐάνθεμον* oder *εὐάνθεμις* wird von Raudnitz als Anthemis nobilis L. gedeutet, darf aber wohl mit mehr Recht auf die echte Kamille (Matricaria Chamomilla L.) bezogen werden, wie schon v. Grot (Bd. I dieser Studien, p. 115) gethan hat, und worin ihm auch Berendes neuerdings beistimmt. Dioscorides (III, 139) nennt sie Leucanthemon, Eranthemon, Chrysocomen, Chamaeleon und beschreibt sie so, dass man die echte Kamille wohl darunter verstehen kann. Von dem letzten der angeführten Namen, Chamaeleon, ist offenbar unser Wort Kamille durch Corruption entstanden. Plinius schliesst sich in seinen Angaben über diese Pflanze eng an Dioscorides an. Die Hippokratiker verordneten sie bei Menstruationsstörungen, worauf

1) De virtutibus herbarum cap. 11, in Ackermann's Parabil. medic. p. 164.

in letzter Instanz wohl die noch jetzt sehr übliche Verordnung von Kamillenthee bei der Geburt von seiten der Hebeammen zurückzuführen ist.

5) *Πολυόφθαλμος*, Anthemis tinctoria L., auch *πολόφθαλμος* und *βούφθαλμος* genannt. Dierbach stimmt mit der Deutung von Raudnitz nicht überein, sondern meint, man könne auch an Anacyclus valentinus, an Anthemis valentina und an Anthemis discoides denken. Die Hippokratiker benutzten die Pflanze nur äusserlich.

6) *Ἑλένιον*, Inula Helenium L. Vergl. diese Studien, Bd. I, p. 217.

7) *Κονύζη εὔοσμος καὶ δύσοσμος*, Conyza bene olens et Conyza male olens der lateinischen Uebersetzer, ist eine der wenigen Pflanzen, welche im Corpus näher beschrieben ist. Trotzdem sind beide Species, worin ich Berendes beistimme, bis jetzt noch nicht zu deuten, und eine dritte, von Galen hinzugefügte, eben so wenig.

c. Von Amara resolventia kennen die Hippokratiker:

1) *Χολή*. Die Galle benutzten die Hippokratiker gegen Dysmenorrhöe, Ascariden und bei fast allen Erkrankungen des Uterus. Sie wurde meist vom Ochsen, gelegentlich aber auch vom Meerscorpion genommen. Letzteres ist natürlich kein Scorpion, sondern ein Fisch, Scorpaena Scorpius.

2) *Πράσιον*, Marrubium vulgare L., welches man nicht etwa mit dem ebenfalls im Corpus vorkommenden *πράσον* verwechseln darf, denn unter letzterem wird der gemeine Porre (Allium Porrum L.) verstanden, benutzten die Hippokratiker in Form von Kataplasmen gegen Geschwüre.

3) *Βάλανος αἰγύπτιος*, Guilandina moringa L., nach der Deutung von Raudnitz, die jedoch, wenn wir den Angaben von Honigberger [1]) Glauben schenken dürfen, wahrscheinlich auf einer Verwechslung beruht. Als Früchte der Guilandina Moringa hat man nämlich lange Zeit die offenbar von Raudnitz hier gemeinten Behennüsse (Nuces Behen) ausgegeben. Diese stammen aber von Guilandina Bonduc L. ab und heissen arabisch Nab-el-ban d. h. Bensamen. Sie enthalten allerdings einen echten Bitterstoff und sind in Sumatra, Borneo, Neu-Guinea und auf den Molukken als Stomachium, Brechmittel und Fiebermittel hoch geschätzt. Auch Dierbach spricht sich dafür aus, dass die *βάλανοι αἰγύπτιοι* des Corpus mit den Behennüssen identisch seien; bei Berendes, dessen Arbeit des Registers entbehrt, finde ich sie gar nicht erwähnt. Jedenfalls dürfen sie nicht mit den in diesen Studien Bd. I, p. 109 erwähnten *βάλανοι* verwechselt werden, unter denen Eicheln zu verstehen sind. — Die echte Guilandina Moringa L. s. Moringa pterygosperma Gärtn. ist ausgezeichnet durch einen ausserordentlich scharfen Geschmack, welcher auf einem aetherischen Oele beruht und die Anwendung der Pflanze (Wurzel etc.) in Indien seit Jahrtausenden bis auf den heutigen Tag bedingen dürfte. Man vergleiche darüber W. Dymock, the vegetable Materia medica of Western India, II edition, 1885, p. 206.

4) *Ἀνδράφαξις*, die Melde, später auch *ἀτράφαξυς*, *ἀτράφαξις* und *ἀδράφαξυς* genannt, kommt vielleicht im Corpus in zwei

1) Früchte aus dem Morgenlande. Wien 1851, p. 465.

Species vor. Gewöhnlich ist Atriplex hortensis L., die Gartenmelde, gemeint, doch scheint an einer Stelle auch von den Samen von Atriplex agrestis die Rede zu sein. Die Gartenmelde war ein bei den Griechen sehr bekanntes, von Pythagoras aber verworfenes Gemüse. Die Hippokratiker verordneten den Samen und den Saft der Melde bei Wochenbettkrankheiten.

Aus obiger Zusammenstellung ergiebt sich, dass die Hippokratiker eine grössere Anzahl bitter schmeckender Arzneistoffe namentlich pflanzlicher Abstammung bei den verschiedensten innern und äussern Krankheiten verwandten, wo es uns heutzutage absolut dunkel ist, wie sie auf diese Indicationen gekommen sind.

Wenn wir die Werke des **Theophrast** [1]) durchblättern, so sehen wir, dass dieser Autor einer Besprechung der Bittermittel ziemlich viel Platz einräumt. Natürlich sind auch hier wie bei den Hippokratikern viele solche Mittel genannt, welche bitter schmecken, aber jetzt als Nervengifte, Blutgifte und so weiter bezeichnet werden.

Wir werden aber nur der charakteristischsten Bittermittel Erwähnung thun und an der Hand der Sprengel'schen Angaben auch Meinungen einiger anderer Autoren anführen.

Ich beginne mit der bekannten Artemisia Absinthium. Theophrast behauptet, dass die Schafe in Pontus den Wermuth sehr gerne fressen, davon viel schöner und fetter werden und die Galle verlieren [2]). Nach Sprengel findet sich dieselbe Angabe von den Wermuth fressenden Schafen auch bei Aelian, [3]) Plinius [4]) und bei Stephanus von Byzanz.

Bryonia, die Zaunrübe, war Theophrast wohl bekannt und wurde von ihm als Arzneimittel gerühmt. Wir werden im experimentellen Theile dieser Arbeit noch davon zu sprechen haben, dass diese Pflanze einen der bittersten Stoffe enthält, welche es überhaupt giebt.

Den Kalmus kannte Theophrast, jedoch nicht als Arzneimittel, sondern als eins der strengsten Gifte, welches Zuckungen im ganzen Körper geradezu wie bei der Fallsucht hervorrufen, blind zu machen, und sogar den Tod zu verursachen im Stande war.

Von Erythraea Centaurium Pers., Tausendgüldenkraut, dem Centaurium minus der Pharmacopöen, unterscheidet Theophrast viele Arten, deren Säfte bei vielen Krankheiten des Magens sehr Gutes zu leisten vermögen. Alle Säfte schmecken nach ihm absolut bitter und sind nur der Stärke des Wohlgeruchs nach zu unterscheiden.

Vom Citrus Aurantium L., dessen Fruchtschale ein sehr typisches Bittermittel enthält, spricht Theophrast als von einem ausgezeichneten Mittel gegen alle thierischen Gifte. Hat Jemand z. B. ein tödtliches Gift eingenommen, so soll er Apfelsinen mit Wein geniessen, weil dieses Mittel den Leib eröffnet und das Gift ausführt. Bei üblem

---

1) Theophrast's Naturgeschichte der Gewächse, übersetzt und erläutert von Kurt Sprengel. Altona 1822, zwei Bände.

2) l. c. Bd. I, p. 349.

3) Aelian **5**, 27; **11**, 29.

4) Plinius **27**, 28.

Geruch aus dem Munde mache der Genuss dieser Frucht den Athem angenehm. Ferner sollen nach Theophrast die Blätter von Citrus Aurantium die Kleider vor Motten bewahren. Plinius bespricht sehr ausführlich die Unterschiede von Citrus Aurantium L. und Citrus medica L., der Citrone, und erwähnt auch deren heilende Kraft bei vielen Krankheiten.

Ilex aquifolium L., die Stechpalme, erwähnt Theophrast ohne anzugeben, welche Wirkung sie auszuüben im Stande ist.

Von Leontodon Taraxacum L., dem Löwenzahn, giebt Theophrast nur so viel an, dass es intensiv bitter schmeckt und Blätter besitzt, die, so lange sie jung sind, als Salat genossen werden.

Auch von *Μήνανθος*, Menyanthes trifoliata L., dem Fieberklee, spricht Theophrast als von einem sehr stark bittern Kraut, bezeichnet es jedoch nicht als Arzneimittel. Bei späteren Schriftstellern treffen wir dieses Mittel als Trifolium fibrinum vielfach an. Endlich erwähnt Theophrast unter dem Namen *Ἄκορνα* ein später viel benutztes Bittermittel, unsere jetzige Centaurea benedicta L. s. Cnicus benedictus Gärtn., die Bitterdistel, wenigstens nach der Deutung von Sprengel.[1])

Es sind, wie schon gesagt, von Theophrast noch viele andere Pflanzen als bitter schmeckend angegeben, jedoch wollen wir hier auf ihre Aufzählung verzichten. Jedenfalls genügt das Angeführte, um zu zeigen, dass auch Theophrast die Bittermittel gehörig gewürdigt hat, obwohl sein Werk keineswegs ein pharmaceutisch-medicinisches, sondern ein botanisches sein sollte.

4. Gehen wir nun zu den **Schriftstellern aus der Römerzeit** über, ohne Rücksicht auf die Sprache, in der sie schrieben, so ist zunächst der alte **Cato** zu nennen, bei dem wir von den uns schon bekannten Pflanzen vorfinden ein Absinthium ponticum als Mittel gegen Wundwerden beim Gehen, Calamus als Zusatz zum Wein, Mercurialis herba als Zusatz zum Kohl, falls er als Arznei wirken soll, und Vitis alba als Thierarznei, womit höchst wahrscheinlich Bryonia alba gemeint ist.

Bei **Celsus** finden wir ausser der oben genannten Vitis alba eine Inula, ein Helenium, ein Absinthium, ein Abrotanum, ein Acorum, ein Centaurium, zwei Arten Marrubium, eine Gentiana, ein Intubus, ein Lupinum, sowie endlich Aloë und Galle. Unter Intubus ist Cichorium Intybus L., unsere gemeine Cichorie gemeint, deren Wurzel ja ihres Bitterstoffes wegen als Cichorienkaffee noch täglich von unzähligen Menschen benutzt wird. Die Lupine schmeckt enorm bitter; diese Bitterkeit beruht jedoch auf einigen Alkaloiden, während eigentliche Bitterstoffe fehlen. Die Anwendung dieser Mittel bei Celsus ist eine theils äusserliche, theils innerliche; die Indicationen sind mindestens eben so verschiedenartig wie bei den Hippokratikern.

Scribonius Largus erwähnt ausser Bryonia, Artemisia, Aloë, Centaurium, Marrubium, Inula etc. auch Cnicus, womit vielleicht Cnicus benedictus Gaertn. gemeint ist, welche an Bitterstoff sehr

---

1) Historia rei herbariae Tomus I, Amstel. 1807, p. 102.

reich ist und deshalb als Hopfenersatz oft ans Bier gethan wird. Wegen des Namens verweise ich auf Bd. I dieser Studien, p. 92.

Etwas genauer müssen wir auf **Dioscorides** eingehen, wobei gleichzeitig **Plinius** mit berücksichtigt werden wird, da ja beide nach Wellmann von demselben dritten Autor nämlich von **Sextius Niger** abgeschrieben haben.

Wir finden bei diesen beiden Autoren unter vielen andern, die ich, da dieselben jetzt nicht mehr zu den eigentlichen Bittermitteln gerechnet werden, übergehen will, folgende Mittel, die auch heutzutage noch als Bittermittel bezeichnet werden können.

Acorus Calamus L.; die Kalmus-Wurzel soll nach Dioscorides den Magen erwärmen, die Lochien herausbefördern und die Menstruation regeln. Es giebt nach D. von derselben Wurzel scharf und etwas schwächer riechende Exemplare. Zum Gebrauch seien zu bevorzugen diejenigen, welche einen scharfen Wohlgeruch besitzen. Botanisch unterscheidet unser Autor zwei Species — *Κάλαμος ἄκορος* [1]) und *Κάλαμος ἀρωματικός.* [2]) Auch Plinius [3]) spricht von zwei Arten: eine stammt aus dem Pontus, die andere aus Galatien und Creta. Die erste Art soll Besseres leisten; auch soll die frische Wurzel viel bessere Erfolge als die alte geben.

Tussilago Farfara L.; Tussilago-Blätter gerieben und mit Honig gemischt, empfiehlt Dioscorides als ein sehr gutes Mittel bei arzneilicher Behandlung entzündeter Stellen. Beim trocknen Husten soll man getrocknete Huflattichblätter oder die Wurzel verbrennen und den Rauch mit dem Munde auffangen. [4]) Auch Plinius empfiehlt das Mittel zu gleichem Zwecke. Eine zweite Sorte von Tussilago, die er bei Husten, Seitenstechen und Biss giftiger Thiere empfiehlt, ist nach Wittstein unser Tussilago Petasites L., welche ebenfalls enorm bitter schmeckt.

Achillea Millefolium L. empfiehlt Dioscorides als ein ausgezeichnetes Mittel gegen Leibschmerzen, zur Herausbeförderung der Lochien, Regelung der Menstruation. Dann soll sie gegen Blutflüsse, Geschwüre und Fisteln Vortreffliches leisten. Achillea erregt auch starkes Niesen, woher ihr griechischer Namen „*Πταρμική*" stammt, denn dieser bedeutet: Niesen erregend. [5])

Artemisia Absinthium L.; Dioscorides rühmt das *Ἀψίνθιον* als ein allgemein bekanntes und vortreffliches Mittel: es erwärme, ziehe zusammen, befördere die Verdauung, treibe Urin und Galle, regele die Menstruation, diene zur Reinigung der weiblichen Geschlechtstheile, begünstige den Lochialfluss und leiste bei schweren Geburten vortreffliche Dienste. Selbst bei Zahn- und Ohrschmerzen sollen die Wermuthdämpfe helfen. Weiter ist nach D. Wermuth ein ausgezeichnetes Mittel bei den Blutflüssen, Geschwüren und Verunreinigungen des

---

1) Dioscorides, Opera omnia, Ed. Sprengel I, 2.

2) Ibid. I, 17.

3) Plinius **25,** 13, 100 citirt nach Harald Lenz, Botanik der alten Griechen und Römer, Gotha 1859, p. 329.

4) Dioscorides III, 126; Plinius **26,** 16.

5) Dioscorides II, 191; IV, 101.

Blutes. Auch gegen Haemorrhoiden soll es brauchbar und empfehlenswerth sein. Es heile ausserdem Kopfschmerzen, hebe das Ausgehen der Haare auf, sei wirksam gegen Erkrankungen der Tonsillen, gegen Gingivitis und überhaupt gegen alle Erkrankungen der Mundhöhle.[1]) Plinius rühmt das Absinthium als ein allgemein bekanntes, vortreffliches, gegen mehrere Krankheiten ausgezeichnetes Arzneimittel.. Er erwähnt auch, um nachzuweisen, wie sehr die Alten die Kraft des Absinthium zu schätzen verstanden, dass dasselbe bei den Latinischen Festen, wo die vierspännigen Wagen am Kapitol um die Wette fuhren, verwendet worden sei. Derjenige nämlich, welcher den Sieg errungen habe, soll Wermuthdecoct getrunken haben. Dies geschah, meint Plinius, weil die Vorfahren geglaubt haben, Gesundheit sei eine recht ehrenwerthe Belohnung für den Sieger, nichts aber übertreffe das Absinthium in Bezug auf seine Fähigkeit Gesundheit zu verschaffen.[2]) So viel von dem gewöhnlichen Wermuthkraut, Artemisia Absinthium.

Dioscorides kannte auch die Artemisia maritima L., Seebeifuss, *Ἀψίνθιον θαλάσσιον.*[3]) In Kappadocien benutzte man diese zur Viehmast, worin sich doch offenbar der Glaube des Volkes ausspricht, dass sie eine gesundheitsgemässe Nahrung für Thiere sei. Auch in allen Beziehungen leistete diese Pflanze solche vortrefflichen Dienste, dass Plinius erwähnt, es wäre Sitte, dass die Priester der Isis einen Zweig davon feierlich vor sich her trügen.[4]) Ganz kurz werden von Dioscorides noch zwei Arten derselben Pflanze 1) Artemisia Abrotanum L.[5]) und Artemisia campestris L.[6]) erwähnt; Plinius führt (**25**, 36) auch noch die Artemisia arborescens L. an. Alle diese Species schmecken bitter.

Erythraea Centaurium unterscheidet Dioscorides (III, 6—7) als Centaurium minus von Centaurium majus, welches unserer Centaurea Centaurium L. entspricht. Das Tausendgüldenkraut ist nach D. ein Mittel gegen Magenschmerzen, gegen Geschwüre, Blutflüsse und alle möglichen Entzündungen. Es treibt Galle und Harn, reinigt das Blut und die weiblichen Geschlechtsorgane, befördert die Lochien heraus und beschleunigt, in die Vulva applicirt, die Geburt etc.

Plinius (**25**, 30)[7]) kennt sogar drei Sorten von Centaurium. Mit der ersten, welche unserm Tausendgüldenkraut entspricht, soll nach ihm Chiron, als er bei Hercules zu Besuch war und sich mit einem Pfeile desselben verwundet hatte, geheilt worden sein, woher die Pflanze auch Chironium heisse. Die Wurzel sei voll bittersüssen Saftes. In Lycien bereite man daraus das berühmte Heilmittel Lycium, dessen wundheilende Kraft so gross sei, dass Fleisch, damit gekocht, fest an einander hafte. Den kalten und heissen Auszug der Wurzel gebrauche man auch bei Fieber. Eine zweite Art, welche Plinius als Centaurium leptum bezeichnet, ist nach Wittstein[7])

---

1) Dioscorides III, p. 127.
2) Plinius **27**, 6, 28.
3) Diosc. III, 24.
4) Plinius 27, 7, 29.
5) Diosc. III, 29.
6) Diosc. III, 28.
7) Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus von G. C. Wittstein. Leipzig 1881, Bd. IV, p. 305.

unser jetziges Exacum filiforme L., ein dem Tausendgüldenkraut botanisch nahestehendes, ebenfalls erheblich bitteres Pflänzchen. Plinius sagt von ihm: „Es enthält einen wirksamen Saft. Man sammelt es im Herbst und presst aus den Blättern den Saft. Einige zerschneiden die Stengel, weichen sie 18 Tage lang ein und pressen sie dann aus. Bei uns Römern heisst diese Pflanze wegen ihrer ausserordentlichen Bitterkeit Exacum, weil sie alle schädlichen Theile auf dem Wege des Stuhlgangs aus dem Körper schafft (exago = fortschaffen).“ Die dritte, einer Deutung nicht zugängige Art, nennt Plinius dreihodiges Centaurium und sagt davon: „Wer dasselbe schneidet, verwundet sich gewöhnlich dabei. Es enthält einen blutrothen Saft.“ Nach Theophrast schützt es der Falke Triorchis, von dem es den Beinamen bekommen hat, und wehrt diejenigen ab, welche es einsammeln wollen.“ Ich habe mit Absicht diese Stellen so ausführlich wiedergegeben, weil sie recht deutlich zeigen, wie hoch die Achtung des Alterthums vor den Bittermitteln war. Ich füge übrigens noch bei, dass bei Plinius die Besprechung dieser drei Bittermittel neben der der Gentiana und der Artemisia steht.

Von Bryonia, der Zaunrübe, unterscheidet Dioscorides drei Arten, unsere Bryonia alba, Bryonia dioeca und Bryonia cretica. Er verwendete die Zaunrübe äusserlich gegen fressende, brandige und faulige Geschwüre und Hautkrankheiten; innerlich bei Milzkrankheiten, Schwindelepilepsie, Apoplexie, Convulsionen, Asthma und Seitenstechen. Dann rühmt er dies Mittel als ein Urin- und Galletreibendes, als Purgans und bei schweren Geburten.[1] Plinius verordnete die Bryonia alba äusserlich gegen Krebs und fressende Geschwüre überhaupt und für übelriechende Beinwunden, innerlich dagegen zur Hervorrufung einer stärkeren Milchsecretion.[2] Columella schreibt sogar der Zaunrübe die Kraft zu, vor dem Blitzschlage zu schützen.

Gentiana lutea L. wird von Dioscorides[3] und Plinius[4] als ausgezeichnetes Arzneimittel gegen alle möglichen Krankheiten des Leibes und der Gebärmutter, wie auch äusserlich gegen Geschwüre, Blutflüsse und bei Wunden empfohlen.

Polygala amara L. ist eine der von Dioscorides unterschiedenen vielen Arten von *Πολύγαλον*; sie soll nach seinen Angaben die Milchsecretion stark vermehren, was ja schon der Name andeutet.[5] Nach Wittstein ist bei Plinius[6] nicht die Polygala amara, sondern Polygala venulosa Sibth. gemeint, die aber ebenfalls zusammenziehend bitter schmeckt. Dicht dabei bespricht Plinius unter dem Namen Pelecium die Coronilla securidaca L., deren Samen er ausdrücklich als bitter bezeichnet, und die er als ein gutes Magenmittel und als Antidot bei Vergiftungen empfiehlt.

Von Euphorbien, die bekanntlich alle bitter schmecken, unterscheidet Dioscorides funfzehn Arten als Arzneimittel. Er verwendet

1) Diosc. IV, 181.
2) Plin. 23, 1, 17; nach Lenz pag. 491.
3) Diosc. III, 3.
4) Plin. 25, 7. 34.
5) Diosc. IV, 140.
6) Plin. 27, 96.

sie äusserlich zur Wundheilung, gegen Geschwüre, Blutflüsse und die verschiedensten Hautkrankheiten; innerlich giebt er sie gegen Magenschmerzen, Milzerkrankungen und bei schweren Geburten.[1]) Plinius erzählt (**25**, 38), nachdem er kurz vorher Gentiana und Artemisia abgehandelt hat, Folgendes: „Zur Zeit unserer Väter hat auch der König Juba eine Pflanze entdeckt, welche nach seinem Arzte, einem Bruder des Musa, von dem ich berichtete, dass er dem Kaiser Augustus das Leben gerettet habe, Euphorbia benannt wurde. — — Wir besitzen von Juba auch eine Schrift über die Euphorbia, worin er ihr das grösste Lob spendet. — — Ihre Kraft ist so gross, dass man sie schon von ferne wittert. Sticht man sie mit einem Spiesse an, so läuft eine Art Milch heraus, die in untergesetzten Gefässen von Bocksmagen aufgefangen wird und getrocknet das Ansehen des Weihrauchs hat. Wer sich mit dem Sammeln desselben befasst, bekommt ein schärferes Gesicht. Der Milchsaft der Euphorbia heilt Schlangenbisse an jeder Körperstelle, wenn man die Spitze der Wunde einschneidet und das Mittel hinein thut. Die Gaetuler, welche den Saft sammeln, verfälschen ihn etc." Diese hochinteressante Stelle, welche sich auf unsere Euphorbia officinarum L. bezieht, characterisirt die Bedeutung des bitteren Euphorbiensaftes im Alterthum recht gut.

Neben Euphorbiumsaft möchte ich den eingedickten Aloësaft anführen. Beide Säfte schmecken zwar sehr bitter, gehören aber heute nicht mehr in die Gruppe der indifferenten Bittermittel. Da sie jedoch im Alterthum hauptsächlich ihres Geschmackes wegen zu hoher Berühmtheit kamen, möchte ich auch betreffs der Aloë Plinius citiren (**27**, 5): „Die Aloë wird in vielen Fällen angewandt, namentlich aber zum Abführen, und ist in dieser Beziehung fast das einzige Medicament, welches, geschweige dem Magen zu schaden, ihn im Gegentheil gleichzeitig stärkt. Man nimmt (vom eingedickten Saft) gewöhnlich eine Drachme, bei Magenschwäche aber einen Löffel voll in zwei Bechern lauen oder kalten Wassers je nach den Umständen zwei bis dreimal täglich, zum Zweck des Abführens höchstens drei Drachmen und isst zweckmässig sogleich hinterher etwas. Um das Ausfallen der Haare zu verhindern, reibt man den Kopf mit einer Mischung von Aloë und herbem Wein an der Sonne ein. Mit Essig und Rosenöl auf die Stirn gelegt und in verdünnterem Zustande als Aufguss heilt das Mittel Kopfweh. Ferner heilt es alle Augenübel, Jucken und Grind an den Wangen, blaue und andere Flecken, mit pontischem Honig aufgelegt, ferner geschwollene Mandeln, das Zahnfleisch und alle Mundgeschwüre, mässiges Blutspeien zu einer Drachme in Wasser, stärkeres zu einer Drachme in Essig getrunken. Für sich oder mit Essig stillt Aloë das Blut, es mag aus Wunden oder anders woher fliessen. Auch sonst erweist sie sich heilsam bei Wunden und befördert die Vernarbung. Man applicirt sie auch auf entzündete männliche Geschlechtstheile, Geschwüre und Risse am After, theils in puren Wein, theils in Rosinenwein gelöst, theils trocken für sich, wie es gerade die Umstände erfordern. Auch stillt sie sanft den starken Fluss der Haemorrhoiden. Gegen Dysenterie giebt man ein Klystier davon; bei schwieriger Verdauung trinkt man davon einige Zeit nach

1) Diosc. IV, 142.

dem Mahle, und bei Gelbsucht drei Obolen schwer mit Wasser. Aus Aloë mit gekochtem Honig oder Terpentinharz bereitete Pillen werden als innerliches Reinigungsmittel angewandt. Geschwüre an den Fingern heilt die Aloë ebenfalls. Als Zusatz zu Augenmitteln wird sie zuvor gewaschen, damit sich die sandigsten Theile zu Boden setzen, oder in einer irdenen Schale erhitzt und mit einer Feder zuweilen umgerührt, damit das Rösten gleichmässig erfolgt." Aus der neuerdings gewöhnlich einzig und allein betonten abführenden Wirkung der Aloë sind die genannten Indicationen keineswegs alle ableitbar, während die Bitterkeit der Aloë sie alle verständlich macht. Demgemäss betont auch Dioscorides (III, 22), dass sie *πικροτάτη* (amarissima) sei und stellt sie neben Absinth. Seine Indicationen sind denen des Plinius ähnlich. Wie sehr mit der Aloë auch in der Vorstellung des Laien damals der Begriff der Bitterkeit verbunden war, geht aus dem Sprichwort plus aloës quam mellis habere, welches uns Juvenal (VI, 180) überliefert hat, hervor.

Damit glaube ich zur Genüge nachgewiesen zu haben, dass Dioscorides und Plinius den bitterschmeckenden Arzneistoffen eine ganz ausserordentliche Bedeutung einräumen, welche wohl kaum auf blinden Zufall geschoben werden kann.

Von **Andromachus**, welcher unter Nero lebte, genüge es anzuführen, dass in dem von ihm erfundenen oder, richtiger gesagt, verbesserten Antidot Marrubium, Kalmus, Centaurium minus und Radix Gentianae enthalten waren. Die Bittermittel standen ja eben schon seit den ältesten Zeiten im Rufe gegen Vergiftungen zu helfen und durften daher in diesem Universalgegenmittel durchaus nicht fehlen.

Wenn wir uns schliesslich zu **Galen** wenden, so sehen wir vor allen Dingen, dass er die Amara im Grossen und Ganzen zu den warmen resp. wärmenden Mitteln rechnet.[1]) Die Amara gehören, wie dieser sehr belesene Gelehrte behauptet, zu den nützlichsten Arzneien, da dieselben in Folge ihrer heissen Eigenschaften auf das Blut eine sehr günstige Wirkung ausüben, die Menstruation befördern, das Blut reinigen, Wunden heilen, und selbst die Kraft das Fleisch aufzulösen besitzen,[2]) wenn auch der Vergleich beziehungsweise dieser Eigenschaften mit der „Acria" zu Gunsten der letzteren ausfällt.[3]) Abgesehen von ihrer „calida facultas", besitzen die Amara noch eine trockene Kraft, „facultas sicca", und stehen in dieser Beziehung den Laugen nahe.[4]) Auch haben die Amara die Eigenschaft, das Wohlsein der Würmer und sonstiger andern kleinsten Thierchen, speciell der Parasiten, im höchsten Grade zu stören.[5]) Seine Ansicht über die Amara stützt Galen, indem er eine Stelle der Werke von Aristoteles anführt, aus welcher ersichtlich ist, dass Aristoteles dasselbe vom Absinth behauptet, was er, Galen, von allen Amaris gefunden habe.[6])

---

1) Claudii Galeni Opera omnia. Edit. C. G. Kühn, Bd. XI, pag. 646.
2) Ibid. Bd. XI, p. 683.
3) Ibid. Bd. XI, p. 670.
4) Ibid. Bd. XI, p. 685.
5) Ibid. Bd. XI, p. 689.
6) Ibid. Bd. XI, p. 690.

Ich habe in der Thierkunde des Aristoteles vergebens nach Absinth gesucht und von den uns interessirenden Pflanzen überhaupt dort nur *κάλαμος* gefunden, womit aber bei diesem Schriftsteller nicht unser Kalmus, sondern verschiedene Rohrarten gemeint sind.

Wenn wir jetzt auf die einzelnen Bitterstoffe, die dem Zeitalter Galens bekannt waren, etwas näher eingehen, so sehen wir, dass auch er nicht nur dieselben Bitterstoffe, welche die Hippokratiker, Theophrast, Dioscorides und Plinius kannten, als solche erkennt, sondern auch noch einige andere. Ich halte von seinen Bittermitteln folgende der Erwähnung für werth.

Calamus Indicus oder aromaticus, unser Kalmus, wurde, wie Galen ausdrücklich anführt, bereits früher als Heilmittel erkannt.[1]) Er selbst aber ist von diesem Mittel nicht etwa blind eingenommen. Obwohl er ihm nämlich eine erwärmende Wirkung zuschreibt, behauptet er doch, das Mittel habe viel zu stark trocknende Eigenschaften.[2]) Weiter beeinträchtige es, ins Ohr gebracht, die Hörfähigkeit und verursache sogar öfters Wahnsinn.[3]) Galen verordnete den Kalmus bei nicht eben schweren Magenkrankheiten, bei Phlegmones des Uterus und um eine verhältnissmässig schwache Urinabsonderung hervorzurufen.[4])

Wo Galen nur etwas ausführlicher der Magenkrankheiten Erwähnung thut,[5]) bespricht er auch die Euphorbien. Sie erwärmen nach ihm den Magen, treiben Urin, reinigen das Blut[6]) und gelten ihm den älteren Angaben mehrerer Autoren zufolge, als ganz vortreffliche Mittel bei allen möglichen Krankheiten der Leibeshöhle. Auch bei vielen Hautkrankheiten sollen sie sehr gute Erfolge hervorrufen.[7])

Die Gentiana und Centaurium minus erwähnt Galen unter anderen als urintreibendes Mittel.[8]) Bei beiden sei die Wurzel das Wirksame, wenn es sich um Reinigung von Blut, Verdünnung und Entleerung von Koth u. s. w. handelt. Es wundere sich, was die Gentiana anlangt, auch Niemand über diese Eigenschaft der Wurzel, da sie ja so intensiv bitter schmecke: *καὶ οὐδὲν θαυμαστὸν εἰ ταῦτα δύναται, πικρὰ σφοδρῶς ὑπάρχουσα.*[9]) In diesen Worten liegt doch klar ausgesprochen, dass die Intensität der Wirkung nach der Ansicht der damaligen Zeit mit der Intensität des Geschmackes Hand in Hand ging.

Neben dem schon einmal erwähnten Centaurium minus, zählt Galen bei der Besprechung der Mittel, die sehr Gutes bei Icterus und allen andern Erkrankungen der Leber zu leisten vermögen, auch die Gentiana wieder auf.[10]) Auch für verschiedene Cataplasmen bei chirurgischen Erkrankungen, sei die Gentiana sehr empfehlenswerth.[11]) Das Centaurium minus nennt Galen *τὸ θαυμαστὸν φάρμακον*, wo es sich um Heilung der verschiedensten Magenkrankheiten handelt.[12]) Bei Aufzählung der besten Purgantia vergisst

1) Galenus Bd. XI, p. 495.
2) Ibid. Bd. XII, p. 7.
3) Ibid. Bd. XII, p. 8.
4) Ibid. Bd. XIV, p. 537.
5) Ibid. Bd. V, p. 396.
6) Ibid. Bd. XI, p. 879.
7) Ibid. Bd. XIII, p. 271, 274, 586.
8) Ibid. Bd. X, p. 994.
9) Ibid. Bd. XI, p. 856.
10) Ibid. Bd. XIII, p. 229.
11) Ibid. Bd. XIII, p. 159.
12) Ibid. Bd. XI, p. 135.

Galen nicht des Centauriums minus nochmals Erwähnung zu thun, und zwar ist es nach ihm das beste Mittel zur Reinigung der Nieren.[1]) Wir haben ja schon oben gesehen, dass Galen diese Pflanze zu den Urin treibenden Mitteln rechnet;[2]) er führt sie ferner auch unter den Mitteln, die bei Icterus und allen Erkrankungen der Galle empfehlenswerth sind, auf.[3])

Was den Fieberklee, Trifolium fibrinum, anlangt, so bestätigt Galen, wie er sagt, die Ansicht von Hippokrates, der das Trifolium öfters bei chirurgischen Erkrankungen zu Cataplasmen verordnete.[4]) Dabei muss bemerkt werden, dass in den uns erhaltenen Hippokratischen Schriften dies Mittel überhaupt nicht vorkommt. Nach Galen hat das Trifolium keine so stark trocknenden Eigenschaften wie die anderen Amara.[5]) Aeusserlich angewandt soll dies Mittel werden bei Weibern, die an Blutflüssen, Blutruhr, Schmerzen in der Pars coeliaca des Darms etc. leiden.[6]) Weiter soll das Trifolium, innerlich bei Weibern verabreicht, den Fluor albus aufheben und bei schweren Geburten sehr Gutes leisten.[7]) Es besitzt weiter das Trifolium, oder wie es Galenus an dieser Stelle[8]) nennt, das Satyrium, die Eigenschaft Koth und Flatus zu treiben und venerische Krankheiten sowie den Opisthotonus zu heilen. Auch als Abführmittel kann es verordnet werden.[9]) Ich bemerke zu dem Namen Satyrion ausdrücklich, dass damit das in Bd. I, p. 100 dieser Studien genannte Satyrion durchaus nicht identisch ist.

Von Polygala kannte Galen 10 bis 12 Arten und verordnete sie mit denselben Indicationen wie alle anderen Amara, d. h. als Abführmittel bei allen möglichen Magenkrankheiten, zu Cataplasmen, bei verschiedenen chirurgischen Erkrankungen, zur Herausbeförderung von Lochien und bei schweren Geburten, als Purgans und Diureticum.[10])

Von der Artemisia Absinthium, von der er zwei Arten kannte, spricht Galenus wie von einem Mittel, das eher erwärmende als trocknende Eigenschaften besitzt. Es soll bei Magen- und Nierenerkrankungen[11]) und als Purgans[12]) angewandt werden. Fast dasselbe behauptete Galen von Artemisia Abrotanon.[13])

Carduus benedictus erwähnt Galen, wenn wir von Theophrast absehen, als Erster aller Autoren, indem er dies Mittel mit den gewöhnlichen Indicationen für die Amara sehr warm empfiehlt.[14])

Die Achillea empfiehlt Galen zur Heilung aller möglichen Phlegmonen, bei Blutflüssen und bei Fluor albus der Weiber.[15])

Tussilago Farfara L. ist nach Galen ein Mittel, das man bei Krankheiten der Lungen, beim schweren Husten und bei allen Abscessen im Thorax verordneten soll. Auch zu Cataplasmen bei chirurgischen Erkrankungen sei Tussilago empfehlenswerth.[16])

---

1) Galenus Bd. XIV, p. 754.
2) Ibid. Bd. X, p. 994.
3) Ibid. Bd. XII, p. 229.
4) Ibid. Bd. X, p. 282.
5) Ibid. Bd. XII, p. 65—66.
6) Ibid. Bd. XII, p. 65.
7) Ibid. Bd. XII, p. 72.
8) Ibid. Bd. XII, p. 118.
9) Ibid. Bd. XIV, p. 226—227.
10) Ibid. Bd. XII, p. 105 u. folg.
11) Ibid. Bd. XI, p. 839.
12) Ibid. Bd. XVI, p. 181.
13) Ibid. Bd. VI, p. 731.
14) Ibid. Bd. XIX, p. 675—676.
15) Ibid. Bd. XII, p. 121.
16) Ibid. Bd. XI, p. 850—851.

Die Bryonia alba schliesslich verordnete Galen bei allen möglichen Krankheiten der Leibeshöhle, als Diureticum, zur Erweichung der verhärteten Milz und zur Vertreibung der Pest.[1])

Von Marrubium wird gesagt, dass es Obstructionen der Leber und Milz beseitige, die Brust reinige, die Menses herbeiführe etc. etc.

Auch Melanthium und die Frucht von Citrus Aurantium, die Apfelsine, werden in gewissem Sinne zu den Bittermitteln gerechnet und dem entsprechend verwendet.

Von der Bitterkeit zweier Sorten von Lupinus ist ausführlich die Rede; die jetzt sehr übliche Lupinenentbitterung durch Ausziehen mit Wasser wird bereits besprochen und auch gesagt, dass dieser bittre Auszug Eingeweidewürmer abtreibt etc.

Damit dürfte wohl hinlänglich der Beweis geliefert sein, dass auch Galen die hohe Bedeutung der Bittermittel erkannt hat. Alle Schriftsteller des Alterthums nach ihm haben sich in dieser Beziehung sehr eng an ihn angeschlossen und können daher hier füglich übergangen werden.

II. Die Ansichten einiger Schriftsteller des Mittelalters über Bittermittel.

1. Von den Schriftstellern der **Byzantinischen** Periode verdient zunächst **Alexander von Tralles** Erwähnung, welcher uns durch die schöne Ausgabe von Puschmann[2]) bequem zugängig geworden ist.

Von Artemisia Abrotanum spricht dieser Autor als von einem Mittel, welches beim Ausfallen der Haare sehr Günstiges zu leisten vermag (I, p. 444). Dasselbe in Verbindung mit Athamanta, Cardamom, Senfsamen und Schwefelarsen verordnet er bei veralteten Leiden mit kaltem Character; dasselbe endlich mit anderen Mitteln bei Darmwürmern (II, p. 595 u. 599).

Artemisia Absinthium erklärt Alexander nach seiner reichen Erfahrung für eins der besten Mittel bei Kolik (II, 343 u. 347) sowie bei Harnzwang (II, 487), bei Ohnmachten infolge von Magenschwäche (I, p. 339), bei Brennen im Magen (I, 341) etc. In Form von feuchten Umschlägen soll Wermuthkraut verordnet werden, wenn der Magen geschwächt aber nicht zu sehr entzündet ist, und bei vom Magen herrührender Epilepsie. Als Salbe wird Wermuth empfohlen bei Magenentzündung (II, 301), bei Entzündungen der Leber und bei Podagra (II, 507). Auch die Artemisia pontica und Art. maritima finden Erwähnung und zwar als *Ἀψίνθιον ποντικόν* und *Ἀψινθία θαλασσία* sowie auch die Citrone, deren Schale ja sehr bitter ist.

Die Bryonia alba empfiehlt Alexander von Tralles bei Ohrenkrankheiten, falls der Schmerz von einer durch etwaige Verstopfung der Ohren erzeugten Entzündung herrührt (II, 75), bei Angina (II, 135) und Podagra (II, 545).

Die Lupine wird unter dem Namen *Θέρμος*, Lupinus albus L., sechsmal erwähnt, die Aloë noch viel öfter und zwar äusserlich und innerlich, zum Theil neben Euphorbium.

---

1) Galenus Bd. XI, p. 826—827.

2) Alexander von Tralles, übersetzt von Theodor Puschmann. 2 Bde. Wien 1878.

Kalmus wird nur als Bestandtheil des Julianischen Essigmeths (II, 521) erwähnt unter dem Namen *Ἄκορον*.

Von Gentiana werden zwei Sorten, *Γεντιανή* und *Γεντιανὴ κρητική* genannt, erstere z. B. bei Wechselfieber (I, 403), letztere bei Podagra (II, 527) als heilsam. Unter der Bezeichnung „eine ausgezeichnete Mischung" wird ein Recept angeführt, welches ausser Enzian auch noch Wolfsleber, Bärengalle und Inula Helenium enthält.

Centaurium minus wird als *Κενταύριον μικρόν* bei Leberverstopfung (II, 395) und Augenleiden (II, 37) empfohlen.

Ganz ähnliche Anschauungen finden wir auch bei **Paulus von Aegina,** nur dass er auch noch Tussilago Farfara und Achillea ageratum empfiehlt, letztere unter dem Namen *Ἀγήρατον*.

Auch **Aëtius von Amida** tritt hinsichtlich der Bittermittel für die bei Alexander und Paulus sich findenden Anschauungen ein und scheint, da er früher als jene beiden geschrieben hat, diese beeinflusst zu haben. So sehen wir, dass die hohe Achtung des Alterthums vor den Bittermitteln auch in den Schriften der byzantinischen Aerzte Ausdruck findet.

2. Bei dem engen Zusammenhang der pharmakotherapeutischen Kenntnisse der Byzantiner mit denen der Araber ist es selbstverständlich, dass wir jetzt kurz die Stellung der **Arabischen Aerzte** zu den Bittermitteln darthun. Bei der Scheu, welche diese vor heroisch wirkenden Mitteln zu allen Zeiten gehabt haben, mussten die Bittermittel mit ihrer niemals toxischen Wirkung ihnen ganz besonders zusagen. Es würde jedoch viel zu weit führen, wollten wir jeden einzelnen dieser grossen Zahl von Schriftstellern hier besprechen; bei ihrer Eigenthümlichkeit als Fratres fraterrimi von einander alles abzuschreiben, können wir sie summarisch behandeln und zwar im Anschluss an einen ihrer Hauptvertreter, an **Avicenna,** von dem mir die Juntinische Ausgabe [1]) vorlag.

Eins der zusammengesetzten Bittermittel, welches zwar schon seit Jahrhunderten existirte, aber erst von den Arabern recht ausgeschmückt und populär gemacht worden ist, sind die sogenannten Hiera. Recepte derselben finden sich bereits bei Galen (VI, 354; XIII, 126, 129, 136; XIV, 327), Oribasius (V, 153, 154, 793), Scribonius Largus (de comp. med. c. 97), Aëtius (111—116), Alexander von Tralles (I, 502) und Paulus von Aegina (VII, 8). In fast allen diesen Recepten findet sich Aloë in Verbindung mit anderen Abführmitteln. Avicenna bringt über dieselben ein langes Capitel (II, 283), in welchem er neben den Hiera anderer Autoren wie Rufus auch seine eigene Composition als Hiera nostra anführt (p. 286), welche ausser Helleborus, Coloquinthen, Sal indicum, Agaricus, Lapis armenicus, Rosen, Pfeffer, Ingwer, Amomum etc. auch Kalmus enthielten. In einer andern Sorte Hiera, welche er anführt, spielt Absinth eine Hauptrolle. Zwei weitere Sorten der Hiera bezeichnet Avicenna als Hiera des Hippokrates, obwohl das Hippokratische Corpus in seiner jetzigen Gestalt davon nichts enthält. Die erste Sorte derselben soll enthalten Gentiana, Spica, Aristolochia rotunda, Cassia, Zimmt, Petersilie, Chamaedrys,

1) Avicennae, Arabum medicorum principis canon medicus. Venetiis 1608.



Stoechas, Myrrhe, Crocus, Coloquinthen und Aloë; als Bestandtheile der zweiten Art werden angegeben Coloquinthe, Pfeffer, Chamaedrys, Crocus, Myrrhe, Scammonium und Ammoniacum. Die Hauptindicationen der Hiera bei Avicenna sind 1) bei Obstipation, 2) als Emmenagogum, 3) als Antidot und Reinigungsmittel, 4) als Augenmittel. Das Urbild für alle diese Hiera scheint, wenn wir von der hypothetischen Zurückführung auf Hippokrates absehen, ein von Damokrates um die Mitte des ersten Jahrhunderts erfundenes Gemisch gewesen zu sein, welches nach Galen den Namen *ἀντίδοτος ἱερά* trug, und welches z. B. von Paulus von Aegina auch als Antidot benutzt wurde. Man sieht, dass die Composition später entschieden stets bitter schmeckte, und so ging ein derartiges Gemisch als Hiera picra, Heiligbitter, in alle Pharmacopöen über, aus denen man es theilweise erst kürzlich zu streichen angefangen hat. So findet es sich beispielsweise noch in Hermann Köhler's physiologischer Therapeutik, ein Buch, auf welches wir später noch vielfach zurückkommen werden. Ein der Hiera ähnliches Mixtum compositum wird von Avicenna als Hieralogodion bezeichnet; eine Art desselben soll nach ihm von Philagrius, die andere von Paulus von Aegina stammen. Beide sollen den Körper „reinigen". Offenbar nach arabischen Quellen behandelt der Byzantiner Myrepsus die Hiera und unterscheidet davon nicht weniger als dreissig Arten, während beispielsweise Paulus von Aegina nur sechs Arten kennt. Auch Mesue und Ali ben Abbas kennen nur fünf bis sechs Arten.

Absinth wird von Avicenna keineswegs etwa nur als Zusatz zu den Hiera ausgeführt, sondern auch z. B. als Apozema bei Schmerzen der Leber, des Magens, kaltem Fieber etc. (II, 307). Im Ganzen finde ich den Absinth zwölf mal im Canon erwähnt, während allerdings die Aloë sogar mehr als zwanzig mal vorkommt.

Auch Artemisia Abrotanum findet mehrmals Berücksichtigung als Emmenagogum und Abortivum. (Aëtius empfiehlt die Asche derselben bei Krankheiten des Anus und bei Alopecie.)

Ueber Gentiana spricht Avicenna (I, 324) ausführlich und unterscheidet verschiedene Sorten. Er empfiehlt sie namentlich bei Leberkrankheiten sowie als Zusatz zu den Hiera.

Der Kalmus wird ausser zu den Hiera auch bei Krankheiten des Magens, der Leber und bei Wassersucht empfohlen (I, 277).

Auch die andern Bittermittel der Alten wie Cnicus benedictus, Tussilago, Fructus Aurantii und Centaurium minus bleiben bei den Arabern nicht unerwähnt; doch möchte ich hier nicht nochmals darauf eingehen, sondern nur die von den Arabern neu eingeführten Bittermittel nach der Zusammenstellung von Francis Adams [1]) noch anführen.

An erster Stelle ist hier Humulus Lupulus L., der Hopfen, zu nennen, der den griechischen Schriftstellern ganz unbekannt geblieben zu sein scheint. Von den römischen erwähnt ihn Columella (nach Sprengel) vielleicht und Plinius ohne Frage. Columella sagt: Quaeque tuas audax imitatur Nysie viteis, Nec metuit senteis, nam vepribus improba surgens Achrados indomitasque bryonias adligat ulmos.

---

1) The seven books of Paulus Aegineta. Sydenham Society. London 1844, 3 Vol.

Plinius führt **21**, 50 diejenigen wildwachsenden Kräuter an, deren sich die meisten Völker als Speise bedienen, namentlich aber die Aegypter. In Italien kenne man nur wenige derselben, wie z. B. Lupus salictarius, welcher eher eine Leckerei als eine Speise sei. Dieser Lupus salictarius ist nach Wittstein und Sprengel unser Hopfen, den die Römer also noch nicht als Arznei, sondern nur als angenehmen Bitterstoff benutzt zu haben scheinen. Als Arzneimittel kommt er zuerst bei Mesue unter dem Namen Volubilis vor. Mesue kennt fünf Arten von Volubilis; die fünfte wird von ihm selbst als Lupulus bezeichnet. Er sagt davon: „Der Hopfen vertreibt die gelbe Galle, reinigt das Blut und beseitigt Entzündungen, besonders in Form des Infuses.“ Hopfensyrup wird besonders bei Gelbsucht empfohlen. Ausdrücklich wird hervorgehoben, dass der Hopfen bis dahin von den Aerzten nur wenig benutzt worden sei; es sei aber empfehlenswerth ausser in den genannten Fällen noch bei Obstruction der Leber und anderer Eingeweide, bei Asthma und protrahirten Fiebern. Adams bemerkt, diese Beschreibung der Wirkungen lasse darauf schliessen, dass hier nicht die Blüthen, sondern die Samen des Hopfens gemeint seien. Ich kann darüber nichts aussagen, meine aber, dass man wohl das bitterste Entwicklungsstadium der Pflanze schon damals herausgefunden haben wird. Von späteren nicht arabischen Schriftstellern erwähnt dann erst wieder die hundert Jahre darauf lebende Hildegardis den Hopfen unter dem Namen Humela.

Das zweite Bittermittel, welches die Araber nach Adams in den Arzneischatz eingeführt haben, ist ein Gemisch von Brucin und Strychnin in Gestalt der Nux vomica, der Krähenaugen. Dieselben werden angeführt von Ali ben Abbas, Serapion, Ebn Baithar etc. Serapion junior z. B. sagt in seinem de simplicibus medicinis opus praeclarum et ingens (Argentorati 1531, cap. **163**, p. 115): nux vomica est nux cujus color est inter glaucedinem et albedinem, major avellana parum, et sunt in ea nodi. Er empfiehlt sie als Brech- und Purgirmittel. Der arabische Name ist Leum alkey. Ich stehe nicht an, mit Marx [1]) hier an die echte Brechnuss zu denken, während Dymock [2]) Bedenken trägt, die scheinbar auf diese Nuss bezüglichen Stellen der arabischen Schriftsteller wirklich darauf zu beziehen. Allerdings führt er ganz andere arabische Namen an, nämlich Azáraki, Kátil-el-kalb und Khánik-el-kalb. Ich glaube daher annehmen zu dürfen, dass bei diesen mir ja leider im Original verschlossenen Schriftstellern die wahre und eine unechte Brechnuss vorkommt. Da die Auszüge der Brechnuss noch bei sehr grosser Verdünnung bitter schmecken, so konnte man dieselben verwenden, ohne jedesmal eine Vergiftung zu bekommen. Hätten die Araber die furchtbaren Wirkungen des concentrirten Strychnins geahnt, so würden sie bei ihrer Furcht vor heroischen Mitteln dies Gift gewiss nur mit äusserster Vorsicht angewandt resp. durch das noch bitterere aber weniger giftige Brucin ersetzt haben.

---

1) K. F. H. Marx, die Lehre von den Giften. Göttingen 1827, Bd. I, p. 36.

2) W. Dymock, the vegetable Materia medica of Western India. Second edition. Bombay 1885, p. 527.

Das Vorstehende dürfte genügen, um zu beweisen, dass die Araber die Amara noch höher geachtet und noch mehr verwandt haben als die Völker des Alterthums.

3. An die Araber schliessen sich naturgemäss die **Inder** an, von denen namentlich die unter dem Namen **Susrutas Ayurvedas** bekannte Compilation zu berücksichtigen ist. Wie Kobert und v. Grot[1]) einerseits und Berendes[2]) andererseits behaupten, so möchte auch ich die Abfassung dieses vielumstrittenen Werkes in das Mittelalter setzen, ohne indessen bestreiten zu wollen, dass uralte Traditionen darin ausgesprochen sind.

Strychnos nux vomica, die Stammpflanze der Krähenaugen, spielte wie bei den Persern so auch bei den Indern eine Rolle in der Pharmakotherapie des Mittelalters. Dymock[3]) sagt, in den älteren Sanskritwerken komme sie nicht vor, obschon er es für möglich halte, dass das Holz der Pflanze schon damals ein eben so beliebtes Tonicum der Volksmedicin gewesen sei, als es heutigen Tages ist. Die Araber hätten das Mittel offenbar von den Hindus bekommen. Nach Berendes redet Susrutas entschieden von demselben sowie auch von einem weiteren bisher von uns noch nicht erwähnten sehr starken Bittermittel, von dem Pikrotoxin-haltigen Cocculus indicus. Ebenso werden der Kalmus, die Citrone, Orange und andere bitterstoffhaltige Drogen als Arzneimittel empfohlen.

Genug wir sehen, dass auch die Materia medica der mittelalterlichen Völker, soweit wir sie näher kennen, sich der Amara in ausgedehnter Weise bediente, und dass sich auch nicht eine einzige Stelle auffinden lässt, in welcher die hohe Achtung des Alterthums vor diesen Mitteln bespöttelt oder getadelt würde.

III. Die Ansichten der Neuzeit über Bittermittel.

1. Die Rolle der Amara in der Volksmedicin der zwei letzten Jahrhunderte.

Um möglichst unparteiisch zu sein, beginne ich meine Aufzählung mit den nach Osiander[4]) noch beim Volke gebräuchlichen Bittermitteln.

Er zählt als solche auf fünf Arten von Artemisia, Achillea, mehrere Arten Gentiana, Kalmus, Leontodon, Cichorium, Trifolium fibrinum, Humulus Lupulus sowie ein uns bisher noch nicht vorgekommenes Bittermittel, die Blätter von Ilex aquifolium L., der Stecheiche. Zwar hat schon Plinius offenbar diese Pflanze gesehen, wirft sie aber in seiner Beschreibung (**16,** 5—8) mit Quercus Ilex zusammen, und sie taucht dann erst mehr als ein Jahrtausend später in den Schriften

---

1) Vergl. diese Studien Bd. I, p. 69.

2) Arch. der Pharmacie Bd. **224,** 1886, p. 27 des Separatabdrucks.

3) l. c. p. 526.

4) Joh. Fr. Osiander, Volksarzneimittel und einfache, nicht pharmaceutische Heilmittel gegen Krankheiten des Menschen. Dritte Aufl. Tübingen 1838.

von Matthiolus wieder auf. Gmelin berichtet in seiner Flora Badens (I, p. 378), dass die gepulverten Blätter derselben im Badischen ein beliebtes Antifebrile sind. Vier andere Species derselben Gattung, welche denselben Bitterstoff enthalten, Ilex cornuta Sieb., Ilex furcata Sieb., Ilex latifolia Sieb. und Ilex Tarago Sieb. werden in Japan, wo sie einheimisch sind, ebenfalls als Bittermittel vom dortigen Volke benutzt. (Auf die coffeïnhaltigen Species von Ilex komme ich weiter unten zu sprechen.)

Die Achillea Millefolium L. wird nach Osiander vom Volke in Deutschland als Thee und als Fomentation gegen Haemorrhoidalkoliken (p. 95), als Grensingsaft (Extractum Millefolii) bei Keuchhusten (p. 199), endlich auch bei Wechselfieber (p. 258) und zur Beruhigung von Wöchnerinnen (p. 490) benutzt. Nach Rosenthal (Synopsis p. 280) wird sie ferner bei Schwäche des Darmkanals, bei Haemorrhoidal- und Gebärmutterblutungen, bei Menstruationsbeschwerden, Bleichsucht etc. verwendet. Ueber die Rolle, welche die Schafgarbe als russisches Volksmittel spielt, brauche ich nur auf Bd. I, p. 142 dieser Studien zu verweisen. Wollten wir dies nun auch alles auf falsche Empfehlung seitens der alten Ueberlieferungen schieben, so bliebe doch ganz unerklärt, dass auch andere bitter schmeckende Species derselben Gattung ganz entsprechende Anwendung finden. So wird z. B. die Achillea nobilis L. in Frankreich, die Ach. setacea W. et Kit. in vielen Theilen Südosteuropas, die Ach. falcata L. in Arabien, die Ach. cretica L. auf der Insel Creta, die Ach. sudetica Opitz in den Sudeten, die Ach. magna in Griechenland und die Ach. odora L. in Südfrankreich ganz eben so angewandt wie bei uns die gemeine Schafgarbe. Von Achillea Ageratum L., welche besonders bitter schmeckt, waren ferner Jahrhunderte hindurch „Herba et Flores Agerati s. Mesues officinell in den verschiedensten Ländern und gegen Magenbeschwerden, Leberanschoppung etc. sehr viel in Gebrauch.

Was die Artemisia-Arten anlangt, so sagt Osiander (p. 52): „in nordischen Ländern sieht man die bittern Infusionen von Kornbranntwein auf Enzianwurzel, bittre Pomeranzen, Wermuth, Tausendgüldenkraut etc. Morgens nüchtern getrunken für magenstärkend an, Bitterklee und Wermuth sind bei Podagra empfehlenswerth (p. 138); die gute Wirkung des Wermuth soll Haller an sich selbst erfahren haben. — Wermuth und Bitterklee in wässrigem oder spirituösem Aufguss (p. 263) sind bei Wechselfieber empfehlenswerth. Die Artemisia coerulescens, welche an den Seeküsten Italiens wächst, wird im Bulletin de pharmacie (1813 p. 338) ein herrliches Fiebermittel genannt. Ja es giebt keine der nur einigermaassen verbreiteteten Species von Artemisia, welche — auch wenn wir von der wurmwidrigen Wirkung vieler Arten ganz absehen — nicht in ihrer Heimath als Heilmittel, namentlich als Stomachicum hochgeachtet wäre. Dies gilt ebenso für China und Cochinchina wie für Ostindien, Kleinasien und alle europäischen Culturstaaten. In welchem Grade es für Russland gilt, ist in diesen Studien (Bd. I, p. 178—183) schon zur Genüge hervorgehoben worden.

Was die Gentiana anlangt, so kann man behaupten, dass fast alle bis jetzt untersuchten Arten derselben einen Bitterstoff enthalten, und dass alle nur einigermaassen häufigen auch sehr beliebte Volksbittermittel seit undenklichen Zeiten sind. So sagt Osiander: „Der

Enzianbranntwein der Tyroler, die Panacee der Aelpler und Gemsjäger, welcher aus der Gentiana purpurea und Gent. punctata bereitet wird, ist ein gutes Magenmittel. — Ebenso gehört ächter Curaçao [1]) mit einem Zusatz von Bischofextract zu den besten bittern Magenmitteln.“ So benutzt man ferner in Oesterreich und Ungarn die Gentiana pannonica Scop., in Sibirien und Russland, ja in ganz Mitteleuropa die Gentiana cruciata, auf den Sudeten die Gentiana asclepiadea L., bei den Mokschanen die Gentiana Pneumonanthe L., die Gentiana decumbens L. und Gent. humilis L. in Südsibirien und Tibet, die G. ochroleuca Fröl. in den vereinigten Staaten Nordamericas, die G. barbata Fröl. bei den Tungusen und Kirgisen, die G. auriculata Pall. bei den Kamtschadalen, die G. Diemensis Müll. in Neuholland, die G. Kurroo Royle in Ostindien und die G. Tanntami Azara in Peru ganz unabhängig von den Eingebungen der studirten Aerzte und ist mit der Anwendung dieser Mittel sehr zufrieden. Sollen nun alle genannten Nationen Trugschlüsse gemacht haben oder durch irrige Ueberlieferungen getäuscht worden sein? Im Ernst wird dies kaum jemand behaupten können.

Aehnliches wie für Enzian lässt sich auch für den Kalmus nachweisen, dessen Wurzelstock nicht nur in Italien, Griechenland und Deutschland, sondern im ganzen Orient, in Persien und Arabien als Arzneimittel noch jetzt in hohem Ansehen steht. Eine ihm verwandte Species, Acorus gramineus Ait., enthält ebenfalls den Bitterstoff recht reichlich und wird ganz unabhängig von der Tradition Europas in Ostindien, China und Cochinchina eben so oft angewandt wie bei uns der gewöhnliche Kalmus, den Osiander bei verdorbenem Magen (p. 54), bei Podagra (p. 138) und bei Intermittens (p. 264) als deutsches Volksmittel anführt. Welch wichtige Rolle der Kalmus in der russischen Volksheilkunde spielt, ist schon in Bd. I, p. 148 dieser Studien dargethan worden.

Von Leontodon Taraxacum L. s. Taraxacum officinale Wigg. gilt ganz dasselbe. Osiander führt es als empfehlenswerthes deutsches, speciell sächsisches Volksmittel bei Hartleibigkeit und bei Intermittens an, und Rosenthal (p. 312) sagt von dem ebenfalls bitteren Leontodon sinensis Louv. s. Taraxacum sinense DC., dass es in China vollständig die Stelle unseres Löwenzahns vertritt.

Von Humulus Lupulus sagt Osiander (p. 352), dass der bittere gewürzhafte Aufguss der getrockneten Blüthen in Frankreich bei Scrophulose üblich sei und auch von angesehenen Pariser Aerzten empfohlen werde. Dies bringt mich auf die Erwähnung des Bieres. Nach meiner Ansicht ist es nicht sowohl der Alkohol, welcher dem Biere zu seinem Siegeszuge über alle Erdtheile verholfen hat, als vielmehr der auf Hopfen beruhende bittere Geschmack, der selbst die Concurrenz mit dem lieblichen Aroma des Weines auszuhalten vermag. Instinctiv und ohne alle Empfehlung der Aerzte hat man in der Vorzeit den berauschenden Gerstentrank zu hopfen angefangen und wird es weiter

1) Der Curaçao enthält neben anderen Stoffen einen alkoholischen Auszug der Pomeranzenschalen. Die Pomeranze ist die Frucht von Citrus vulgaris Risso und enthält wie die ihr sehr nahe stehende Apfelsine und Citrone in ihrer Schale ein bitteres Princip.



hopfen, trotzdem unsere berühmtesten Pharmakologen die Hopfenbittersäure als unwirksam herausgefunden haben wollen. Instinctiv hat man den bittern Cacao, die bittre Kolanuss, den bittern gebrannten Kaffee, den bittern Paraguaythee (Blätter von Ilex paraguayensis Lamb.), den bittern Apalachenthee (Blätter von Ilex vomitoria Ait.) und zahllose bittere Schnäpse (Magenbitter, Essentia amara etc.) aus der Unzahl von Stoffen, die man hätte anwenden können, herausgefunden und kommt in der Achtung derselben wahrscheinlich auch im zwanzigsten Jahrhundert nicht rückwärts.

Somit glaube ich nachgewiesen zu haben, dass die Bittermittel nicht etwa nur im Alterthum und Mittelalter als Volksmittel in hohem Ansehen gestanden haben, sondern dass die Neuzeit darin nicht nur nichts geändert, sondern dies Ansehen in gewisser Beziehung noch gesteigert hat.

Angesichts dieser Thatsache hat es für den denkenden Arzt natürlich ein Interesse, auch das von der wissenschaftlichen Welt auf dem Gebiete der Amara Geleistete sich einmal klar zu machen, und dies soll das folgende Kapitel uns bieten.

2. Die Arbeiten und Theorien der modernen wissenschaftlichen Medicin über Bittermittel.

Als Amara bezeichnet man heutzutage, wie schon Seite 1 kurz angedeutet wurde, diejenigen pharmakologischen Agentien, welche ebensowohl chemisch als auch physiologisch ziemlich indifferent sind und sich nur durch einen auffallend bitteren Geschmack von anderen indifferenten Stoffen unterscheiden.

Nach den meisten pharmacologischen Büchern, wie denen von H. Köhler,[1]) Nothnagel und Rossbach,[2]) Harnack[3]) u. a. sind die Amara sogar nicht nur ziemlich indifferent, sondern absolut ungiftig, selbst in sehr grossen Dosen. Der chemischen Natur nach reagiren sie entweder neutral und sind zum Theil Glycoside oder zeigen den Charakter schwacher Säuren. Nur die wenigsten zeigen Krystallisationsfähigkeit.

Die die Bitterstoffe liefernden Pflanzen gehören den verschiedensten Familien an, und zwar nach Köhler denen der Aroideen, Aurantiaceen, Euphorbiaceen, Gentianeen, Juglandeen, Lichenes, Menispermen, Polygaleen, Saliceen, Simarubeen, Synanthereen, Urticaceen etc.

R. Buchheim rechnete zu den Bittermitteln auch solche stark bitter schmeckende Mittel wie Chinin und Strychnin, während diese jetzt in andere Gruppen gerechnet werden, und zwar das Chinin in die Gruppe der Antipyretica und das Strychnin in die der Nervengifte. Als ausgesprochene, jetzt fast allgemein anerkannte Bittermittel können aufgezählt werden: Absinthin, Acorin, Aristolochin, Cascarillin,

---

1) Handbuch der physiologischen Therapeutik und Materia medica. Göttingen 1876, Vandenhoeck & Ruprecht.

2) Handbuch der Arzneimittellehre. Fünfte Auflage. Berlin 1884, A. Hirschwald.

3) Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. Hamburg 1883, L. Voss.

Cetrarin, Columbin, Ilicin, Cotoin, Paracotoin, Hydrocotoin, Lactucopicrin, Leucotin, Menyanthin, Picrotin, Laserpitin, Peucedanin,[1]) Oxypeucedanin, Ostruthin,[2]) Angelicin, Gentisin, Gentiopikrin, Helenin, Cnicin, Erythrocentaurin, Marubiin, Achilleïn, Ivain, Bitterstoff aus Verbascum Thapsus,[3]) Bitterstoff aus Ambrosia artemisiae folia[4]) etc. Das bisher für einheitlich gehaltene Quassiin wurde soeben von Friedrich Massute[5]) als je nach der Mutterdroge verschieden zusammengesetzt erkannt. Für die bittere Substanz aus Quassia amara L. behält er den Namen Quassiin bei, weist aber nach, dass es ein Gemisch aus mehreren zu einer Reihe gehörigen Stoffen ist, von den drei bis jetzt schon als genügend charakterisirt gelten können, die er als Quassiin Nr. I, Nr. II und Nr. III vorläufig unterscheidet. Den Bitterstoff aus Picraena excelsa Linds. s. Simaruba excelsa D. C. s. Quassia excelsa Sw. s. Picrasma exc. Planch. nennt er nicht mehr Quassiin sondern Picrasmin. Auch dieser ist ein Gemisch von mehreren zu einer Reihe gehörigen Stoffen, von denen drei bereits isolirt werden konnten und als Picrasmin Nr. I, Nr. II und Nr. III vorläufig unterschieden werden müssen. Es ist zu vermuthen, dass auch viele andere Bitterstoffe in gleicher Weise sich werden in Glieder einer Reihe zerlegen lassen, nur fehlt es eben noch an Methoden der chemischen Trennung.

Die Aerzte verordnen die Bittermittel bei Erkrankungen des Magendarmcanals, wie Dyspepsie, insbesondere bei Beseitigung der atonischen Verdauungsschwäche und darniederliegenden Resorption, bei den Folgeerscheinungen von Dyspepsien, z. B. des davon abhängigen Schwindels, der durch lange Verdauungsstörung bedingten fehlerhaften Ernährung und dergleichen. Es werden zu diesem Zweck alle Amara empfohlen, in erster Linie aber Absinth, Calmus, Colombo, Gentiana, Lichen islandicus, Quassia und Taraxacum.

Gehen wir jetzt zu den Ansichten der Pharmakologen über, so muss betont werden, dass durchaus noch nicht festgestellt ist, ob die Bitterstoffe selbst das wirksame Princip der angewandten complicirten Mittel sind, oder ob die Wirkung von den beigemengten ätherischen Oelen resp. von anorganischen und organischen Salzen herrührt. Das Offenbleiben dieser Frage ist durch den Umstand bedingt, dass bis jetzt keine hinreichenden streng wissenschaftlichen Versuche an Thieren und Menschen mit den betreffenden Mitteln vorgenommen worden sind. Immerhin haben die bisherigen Untersuchungen aber doch genügt, um darauf einige Hypothesen aufzubauen, welche wir, um allgemein verständlich zu sein, einzeln besprechen müssen, ehe wir zur Detailbetrachtung der betreffenden Arbeiten übergehen können.

---

1) A. Jassoy, über Peucedanin. Apotheker-Zeitung Jahrg. 5, 1890, p. 150.

2) A. Jassoy, über Ostruthin. Ibid.

3) A. Latin, über einige Bestandtheile von Verbascum Thapsus. Apoth.-Ztg. 1890 Nr. 15, p. 105.

4) Leslie W. Schwab, über einige Bestandtheile von Ambrosia artemisiaefolia. Ibid.

5) Beiträge zur Kenntniss der chemischen Bestandtheile von Quassia amara und Picraena excelsa. Arch. d. Pharmacie Bd. 228, 1890, p. 147.



a. Die wichtigsten Hypothesen.

Erste Hypothese.

Sie stammt von Traube und wurde von Nothnagel und Rossbach in sämmtliche Auflagen ihres Buches [1]) aufgenommen und wird von ihnen demnach doch wohl selbst vertreten. Es heisst dort wörtlich folgendermaassen: „Traube nimmt an, dass die Bittermittel gerade wie Digitalis auf den Blutdruck erhöhend einwirken." Da Digitalis bei an Compensationstörungen leidenden Herzkranken, parallel dem Schwund des allgemeinen Hydrops auch eine Besserung der Verdauungsvorgänge, offenbar durch die Steigerung des Blutdruckes und die dadurch bedingte stärkere Secretion der Magendarmsäfte bewirkt, da ferner die Bittermittel, falls diese Hypothese Traube's richtig ist, ebenfalls eine Steigerung des Seitendruckes der Gefässe zur Folge haben, so meinen also Traube, sowie Rossbach und Nothnagel, dass die Ursache der guten Wirkung der Bittermittel auf die Verdauung wahrscheinlich auf der Steigerung des Blutdruckes und der dadurch bedingten stärkeren Secretion der Magendarmsäfte beruht. Die dieser Theorie zu Grunde liegenden Versuche Traube's mit Bittermitteln habe ich im Original nicht finden können.

Zweite Hypothese.

C. Ludwig [2]) in Leipzig dagegen verlegt einer Mittheilung Köhler's zufolge den Schwerpunkt der Wirkung der Bittermittel nicht in die Steigerung des Blutdruckes, sondern in eine specifische Erregung der das Drüsengewebe aller wahren Drüsen versorgenden secretorischen Nerven, durch deren Erregung die Drüsen zu erhöhter Thätigkeit angeregt werden sollen. Danach würde aber z. B. Speichelabsonderung, Magensaftabsonderung, Gallenabsonderung etc. durch die Bittermittel direct gesteigert werden, während nach der vorigen Hypothese dies nur indirect zu Stande kommt. Ludwig's Hypothese wurde von H. Köhler [3]) nicht unbedingt getheilt. Er sagt vielmehr, dass sie erst dann richtig sei, wenn die von Traube auf experimentellem Wege umgestossen worden wäre. Dass beide Hypothesen, die von Traube und die von Ludwig, gleichzeitig richtig sein können, scheint Köhler nicht zugeben zu wollen, obwohl es ganz gut denkbar ist. Es musste daher nach Köhler die Frage entschieden werden, ob die chemisch rein dargestellten Bitterstoffe durch ihren Uebergang in die Blutbahn eine Erhöhung des Blutdruckes bewirken, und wenn dies der Fall sein sollte, müsste ferner der Nachweis geliefert werden, ob der genannte Effect 1) auf Reizung des vasomotorischen Centrums, oder 2) auf Reizung der peripheren vasomotorischen Nerven, oder 3) auf Erhöhung der Herzarbeit allein zurückzuführen ist. Dass Steigerung des Blutdrucks auch 4) durch Contraction der peripheren Gefässe unabhängig von ihren Nerven lediglich durch musculär reizende Gifte hervorgebracht werden kann, lässt Köhler unerwähnt.

---

1) Siehe das Citat auf S. 23.
2) Citirt nach H. Köhler. Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde, 1873, Bd. IV, p. 50.
3) Ibid. p. 51.

Dritte Hypothese.

Buchheim[1]) stellte eine dritte Hypothese auf, indem er sagt, dass die günstige Wirkung der Amara darauf beruhe, dass diese Stoffe Gährungsprocesse und Fäulniss der Contenta des Magendarmcanals zu beschränken und vielleicht zu modificiren vermögen. Beweisende Versuche mit eigentlichen Bittermitteln hat er aber nicht angestellt.

Vierte Hypothese.

Eine vierte Hypothese wird durch Hofmeister und Pohl[2]) neuerdings vertreten. Danach locken die Bittermittel die weissen Blutkörperchen aus dem ganzen Körper nach der Darmwand, resp. halten sie beim Kreisen im Blute dort fest und unterstützen auf solche Weise die Abfangung des bei der Verdauung entstehenden giftigen oder für giftig gehaltenen Peptons durch die Leukocyten.

b. Die experimentellen Arbeiten über Amara.

Die genannten vier Hypothesen stützen sich nicht alle auf experimentelle Arbeiten, sondern die von Traube und Ludwig sind meines Wissens von diesen Autoren nicht experimentell erwiesen. Der Zeit nach ist die erste über Bittermittel geschriebene Arbeit die von Buchheim und Engel.

1. Die Arbeiten von Buchheim, von Schroff und von Falck.

Rudolf Buchheim und sein Schüler Engel veröffentlichten schon im Jahre 1849 „Beiträge zur Kenntniss der bittern Mittel.“ Es ist aber dabei hervorzuheben, dass die Mittel, mit denen sie experimentirten, wie Chinin, Cinchonin, Morphium, Strychnin, — gar nicht zu den eigentlichen Bitterstoffen gehören. Die Experimente dieser Forscher führten zu dem Schlusse, dass die Amara durch ihre Gegenwart in den Verdauungssäften weder eine schnellere Ueberführung des Amylum in Zucker, noch eine rapidere Verwandlung der in den Nahrungsmitteln enthaltenen Proteïnsubstanzen in Peptone bedingen. Das eigenthümliche Gefühl im Magen, welches nach der Einnahme der Amara zu Stande kommt und die Veranlassung zu der Bezeichnung Appetit-erregender Stoffe gab, erklären Buchheim und Engel, auch Griesinger und Strahl als ein Schmerz- und nicht als Hungergefühl. Was die Thatsache anlangt, dass bei Einführung des schwefelsauren Chinins in den Magen in Dosen von 0,2—1,0 ein reichlicher dicker Speichelfluss eintritt, so glauben die genannten Gelehrten dies darauf zurückführen zu müssen, dass einige Tropfen des Chinins im Munde bleiben und hier auf reflektorischem Wege sialagog wirken. Diese Ansicht von der Wirkung

---

1) Beiträge zur Kenntniss der bittern Mittel, Leipzig 1849.

2) Julius Pohl, Ueber den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Archiv für exp. Path. und Pharmakol. Bd. 25, Heft 1.

der bittern Mittel, ebenso wie die von der gleichen Wirkung beliebiger anderer intensiv schmeckender Substanzen im Munde ist bis jetzt aufrecht erhalten worden.

Ausser Buchheim und Engel experimentirten fast in derselben Zeit mit den Bittermitteln und zwar mit dem der Colombowurzel v. Schroff, sowie Falck und Guenste. Leider stehen mir diese Arbeiten nicht zur Verfügung, so dass ich sie übergehen muss. Wesentlich Neues scheint darin nicht enthalten zu sein.

2. Die Arbeiten von Köhler und von Suszczyński.

H. Köhler nennt seine Arbeit „Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der Bitterstoffe auf Blutcirculation und Blutdruck“ und hat sie in der Vierteljahrschrift für praktische Heilkunde im Jahre 1873 veröffentlicht. Er experimentirte mit zwei Bittermitteln und zwar mit Cetrarin und Columbin. Er hat mit diesen fünf Manometer-Versuche angestellt, indem er noch nicht tödtliche Dosen von Cetrarin und Columbin direct ins Blut von Kaninchen spritzte und den Blutdruck studirte. Seine Resultate kann man folgendermaassen resumiren.

1) Cetrarin und Columbin, direct ins Blut gespritzt, bewirken erst Absinken um 8—12 mm Hg und danach allmähliches Ansteigen des arteriellen Seitendrucks um 12—18 mm Hg über den vor der Injection eingenommenen Stand desselben.

2) Die Ursache des Absinkens, welches auch nach Rückenmarks- und Vagusdurchschneidung eintritt, ist im Herzen, die des Ansteigens, welches nach Rückenmarksdurchschneidung ausbleibt, ausserhalb des Herzens zu suchen.

3) Das Ansteigen des Blutdrucks nach Injection von Cetrarin und Columbin kann nur auf Reizung des vasomotorischen Centrums zurückgeführt werden.

4) Das primäre Absinken des Blutdrucks kommt auch nach vorherbewirkter Lähmung der Vagusendigungen im Herzen zur Beobachtung, hat also mit Reizung der Hemmungscentren nichts zu thun.

5) Da dieses Absinken des Blutdruckes durch Reizung der Vagusendigungen nicht bedingt ist, weil es noch nach Durchschneidung des Rückenmarkes und der beiden Vagi sowie auch nach Paralysirung der Vagusendigungen mittelst Atropin zu Stande kommt, so kann es nur in einer paralysirenden Wirkung der Bitterstoffe auf die Herzmusculatur resp. auf die dem Tonus derselben vorstehenden Nervenapparate begründet sein.

Hierfür sprechen nach Köhler auch die Obductions-, resp. Vivisectionsergebnisse. Stets wurde das Herz schlaff, blass, wenig energische Contractionen ausführend angetroffen, wobei nicht zu vergessen ist, dass diese Angabe sich auf Versuche mit sehr grossen, toxisch wirkenden Dosen bezieht.

6) Dieser durch den Contact der Herzwandung mit dem im Blute kreisenden Mittel hervorgebrachte Nachlass des Tonus der Herzmusculatur macht es nach Köhler erklärlich, dass Injection sehr grosser Dosen der Bittermittel die Kaninchen zu tödten im Stande war, indem die lähmende Wirkung der Mittel auf das Herz die reizende auf das vasomotorische Centrum übercompensirte, so dass nicht mehr An-

steigen, sondern stetiges Absinken des Blutdrucks bis zur Abscisse zur Beobachtung kam.

7) Die Frequenz der Herzcontractionen wird bis kurz vor dem Tode durch in die Blutbahn gelangte Bitterstoffe nicht verändert. [1])

Köhlers Versuche wurden im Jahre 1880 in Petersburg von Prof. Suszczyński wiederholt, und zwar mit seinen Schülern Popow, Kussakowa und Minkina. [2]) Diese Autoren experimentirten mit Cetrarin und Quassiin. Sie haben constatirt, dass Cetrarin und Quassiin bei Einspritzung ins Blut der Warmblüter ein unbedeutendes Ansteigen des arteriellen Seitendrucks bewirken durch Reizung des vasomotorischen Centrums, worauf aber bald ein Sinken folgt durch Lähmung des vasomotorischen Centrums und des Herzens selbst: Die Frequenz der Herzcontractionen ändert sich in verschiedenen Perioden verschieden, aber unbestimmt. Von denselben Autoren wurden auch Aenderungen im Athmungsrhythmus beobachtet, und zwar eine Vertiefung der Inspiration; dazu gesellten sich auch Erbrechen und bedeutende Abnahme der Sensibilität. Besonders deutlich traten diese Erscheinungen bei Quassiin auf. Zum Schluss seiner Arbeit bemerkt zwar Popow, dass Köhler's Experimente die von Traube aufgestellte Hypothese bestätigen; Popow's eigne Experimente beweisen — wenn ich dieselben recht verstehe — jedoch, dass eine derartige Wirkung der Amara sehr problematisch ist. Obgleich nämlich in Popow's Experimenten die Amara den Blutdruck steigern, so war dies Ansteigen doch viel zu unbedeutend und dauerte viel zu kurze Zeit, um dadurch eine gesteigerte Secretion der Verdauungsdrüsen zu Stande kommen zu lassen.

Auch in dieser Arbeit sind die Lösungsverhältnisse der benutzten Bittermittel auffallender Weise nicht angegeben. Nach meinen Untersuchungen ist das Quassiin wie das Columbin in Wasser und verdünnter Sodalösung so gut wie unlöslich und kann nur in Solvin gelöst werden, so dass es zu Injectionen ins Blut als absolut unbrauchbar bezeichnet werden muss.

3. Die Arbeit von Compardon.

Es folgt jetzt eine Arbeit über Bitterstoffe, die sowohl pharmakologisch als klinisch durchgeführt ist und den Titel trägt: Recherches sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la Quassiine par Compardon. [3]) Es wirkt nach dem genannten Autor das crystallinische Quassiin dem amorphen qualitativ gleich, jedoch 10 mal intensiver als

1) Es muss hervorgehoben werden, dass H. Köhler nicht angiebt, in was und auf welche Weise er das Columbin gelöst hat. Soviel ich aus meinen eigenen Versuchen schliessen kann, löst sich das Columbin so gut wie nicht in Wasser und sehr verdünnter Sodalösung, sondern nur in Solvin und zwar in solch geringem Grade, dass man diese Lösung nicht ins Blut spritzen darf, ohne auf die Wirkungen des Solvins Rücksicht zu nehmen. (Man vergl. über diesen Stoff bei Kobert, Arb. d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 3, p. 1.)

2) Wratschebnyja Wjedomosti 1881, N. N. 40—41. Russisch.

3) Bull. génér. de Thérap. 1882, 15 Nov.

letzteres, dessen therapeutische Effecte erst bei Dosen von 0,02—0,10 hervortreten. Die ersten Effecte solcher wirksamen Dosen bestehen nach unserm Autor in rascher Zunahme des Appetits, vollständigerer Verdauung der Ingesta, Erhöhung der Arbeitsleistung, Regulirung der Defäcationen, Vermehrung der Gallenausfuhr etc. Es erfolgt ferner ein Steigen der Harnabsonderung um das Doppelte, ja selbst um das Dreifache und eine Regulirung der Harnexcretion: bei physiologisch normalem Verhalten des Organismus steigert sich durch das Quassiin das Bedürfniss zum Harnlassen; bei Tenesmus vesicalis dagegen schwinden die abnormen Contractionen. Ausserdem wirkt nach dem citirten Autor das Quassiin sialagog. Grössere Dosen als 0,12 pro die bewirken ein Brennen im Schlunde und in der Speiseröhre, ein Gefühl der Schwere im Magen, Stirnkopfschmerz, Nausea, Erbrechen, Durst. Doch können einzelne Personen selbst 0,35—0,37 ohne Nebenerscheinungen ertragen. Compardon empfiehlt auf Grund seiner Versuche das Quassiin als Tonicum besonders in Fällen schwieriger Reconvalescenz nach schweren Krankheiten, zur Beseitigung abnormer Contractionen des Magens und der Gedärme, bei Vomitus gravidarum, bei Dyspepsia flatulenta, bei Icterus und Gallensteinen, bei spastischen Contractionen der Harnblase einerseits, und bei Parese derselben andrerseits, sowie endlich bei Nierensteinkoliken. Dann macht der Verfasser darauf aufmerksam, dass die diuretische Wirkung des Quassiins durch Zusatz von Uva ursi, Taraxacum und von Alkalien gesteigert wird, während das Quassiin selbst nach ihm die Eigenschaft haben soll, die Wirkung des Chinins bei Wechselfieber zu verstärken, obgleich es an sich nicht im Stande ist, die Anfälle der Krankheit aufzuheben. Vor der Mahlzeit genossen, lasse ferner das Quassiin den nach Genuss von Spargel auftretenden bekannten eigenthümlichen Geruch des Harns nicht auftreten, es verhindere jedoch nicht den Veilchengeruch des Harns, der nach Einnahme von Terpentinöl auftritt. Ausgeprägte Sehstörungen, welche nach älteren Angaben grosse Dosen Quassiin hervorbringen sollen, hat Compardon nie beobachtet; nur Erschwerung der Fixation von Objecten kommt zuweilen wohl vor. Auf die Zuckerausscheidung bei Diabetes habe das Quassiin keine Wirkung. Compardon studirte auch die Antidota des Quassiins, und zwar scheinen nach ihm die toxischen Effecte dieses Mittels durch Chloralhydrat und Chloroform noch am besten beseitigt werden zu können.

Als Anhang zu dieser Arbeit sei es mir gestattet, einen Fall von Quassiavergiftung anzuführen,[1]) der die Wirkung unseres Stoffes etwas illustriren kann.

Einem vierjährigen Kinde wurden per Clysma 180 Gramm concentrirter Quassia-Abkochung verabfolgt. Es traten Bewusstlosigkeit, Pupillenverengerung, Blässe der Haut und andere Collapserscheinungen ein. Weiter trat nach einiger Zeit spontanes Erbrechen ein, worauf Besserung erfolgte. Es wurde dann eine excitirende Behandlung eingeleitet, unter welcher eine völlige Genesung eintrat.

---

1) Reckist, a case of quassia poisoning. Lancet 1879, 14 August.

4. Die Arbeit von Roux.

Weiter habe ich einer Arbeit von Roux, étude sur l'absinthine, principe amer de l'absinth, Erwähnung zu thun. Dieser Autor experimentirte mit Absinthin, das von Duquésnel dargestellt worden war. Er giebt in seiner Arbeit Protocolle von vier Experimenten, die er an Hühnern angestellt hat, an. Er führte dem ersten Thiere in den Magen 0,15 Absinthin auf 740 g Körpergewicht, d. h. 0,2 g pro Kilo ein; ein zweites von 720 g fütterte er 3 Wochen lang mit Dosen von 0,2 pro die; endlich gab er einem dritten von 755 g 0,5 per os auf einmal und konnte doch trotz so hoher Dosen keine Störungen wahrnehmen. Die Hühner entleerten zwar viel Faeces, jedoch waren dieselben von fester Consistenz und von hellgelber Farbe. Der Appetit war immer vortrefflich. Alsdann injicirte Roux ihnen 1,0 Absinthin subcutan. Hierbei stellte sich Folgendes heraus: nach der Operation wird das Huhn erst etwas unruhig; dann legt es sich auf den Boden hin, rafft sich aber auf, wenn man ihm nahe kommt. Faeces entleert es sehr viel; dieselben enthalten eine dünne, zähe Masse ohne bestimmte Farbe. Diese Symptome dauern zwei Stunden; nach dieser Zeit erholt sich das Huhn wieder vollständig. Auch 2,0 Absinthin gab er einem Huhn und bekam dieselben Resultate. Am nächsten Morgen war das Huhn ganz normal. Aus diesen Versuchen schliesst Roux, 1) Absinthin sei durchaus ungiftig; 2) auch chronische Fütterung mit kleinen Dosen habe keine Wirkung; 3) das Absinthin befördere ausserordentlich die Excretion der Faeces, ohne Diarrhöe zu verursachen. — Diese Ergebnisse forderten zu Versuchen am Krankenbette auf. Roux machte diese im Krankenhause Lariboisière unter Siredey. Er untersuchte die Wirkung seines Mittels bei Appetitlosigkeit in Folge von Chlorose. In drei Fällen von stärkster chlorotischer Appetitlosigkeit, die er beobachtete, und bei denen er Absinthin in Dosen von 0,2 pro die verordnete, erzielte er die besten Resultate: Absolute Regelung des Stuhls und auffallende Besserung des Appetits. Weiter führt Roux einen Fall an, wo er Absinthin bei einer Reconvalescentin verordnete, nachdem dieselbe Gelenkrheumatismus, Endocarditis und doppelseitige Pneumonie durchgemacht hatte, und die zur Zeit der Beobachtung sehr schwach war und an einer ausgesprochenen Appetitlosigkeit litt. Nach Verordnung von Absinthin in Dosen von 0,2 pro die stellte sich schon nach zwei Tagen erhöhter Appetit und Regelung des Stuhlganges ein. Nach kurzer Zeit wurde die Patientin ganz gesund. Schliesslich führt Roux noch zwei Krankengeschichten von Schwindsüchtigen an, denen er Absinthin verordnet hatte. In beiden Fällen fehlte der Appetit vollständig. Bei dem einen Kranken regelte das Absinthin den Stuhlgang und erhöhte den Appetit. Bei dem andern aber, der schon früher an Diarrhöe gelitten hatte, hob das Absinthin nur an den Tagen, an welchen es applicirt wurde, den Appetit und regelte die Defäcation, die Wirkung war aber vorübergehend. Sich darauf stützend, glaubt Roux dem Absinthin eine Wirkung speciell auf den Magen, aber nicht auf den Darm zuschreiben zu müssen. Er kommt zu dem Schluss, dass das Absinthin das Eisen bei chlorotischen Individuen zu ersetzen im Stande ist. Indem er dann die Wirkung von Absinthin, Columbin (nach Roux) und Quassiin (nach

Compardon) zusammenfasst, macht er darauf aufmerksam, dass alle diese Amara eine reizende Wirkung auf den Magendarmcanal ausüben, wenn derselbe nicht einer organischen Störung unterliegt.

5. Die Arbeit von Fortunatoff.

Die Frage, welche H. Köhler aufgeworfen hatte, nämlich nach dem Einflusse des Cetrarins auf den Thierorganismus, und die von Popow im Jahre 1881 studirt worden war, fand eine neue Bearbeitung im Jahre 1884 durch Fortunatoff.[1]) Derselbe studirte in demselben Institute wie Popow, nämlich unter Suszczyński in Petersburg, die Wirkung von Cetrarin auf die Secretion der Speicheldrüsen, des Magensaftes, Pankreassaftes, der Gallenabsonderung und bestätigte dabei die Resultate von Köhler hinsichtlich der Wirkung des Cetrarins auf den Blutdruck. Er experimentirte an curarisirten Hunden. Sein Präparat wurde von Merck dargestellt und stellte eine Masse glänzender, weisser, haardünner Krystalle dar, die unter dem Mikroskope als lange Nadeln sich erwiesen. Um die Wirkung von Cetrarin auf die Speichelabsonderung festzustellen, führte Fortunatoff je eine Canüle in den Ausführungsgang der beiden Glandulae submaxilares. Nachdem sich herausgestellt hatte, dass unter der Einwirkung des Mittels die Secretion zunimmt, durchschnitt er auf der einen Seite die Nerven, welche die Drüse versorgten, nämlich die Chorda tympani und den Sympathicus, während die andere Drüse ihre normale Innervation behielt. Jetzt fiel auf der durchschnittenen Seite die Vermehrung durch Cetrarin ganz weg, womit bewiesen ist, dass das Mittel die Drüsennerven reizt. Zur Injection wurde cetrarsaures Natron benutzt, und zwar eine Lösung, die auf 50 ccm Wasser 1,0 g Cetrarin und 0,5 Soda enthielt. Um zu beweisen, dass hier nicht etwa das kohlensaure Natron das wirksame Princip ist, hat Fortunatoff auch Controllversuche gemacht, bei denen er nur eine Lösung aus Na_2CO_3 einführte und dabei keine Steigerung der Speichelsecretion beobachtete. Alle diese Versuche wurden an curarisirten Hunden angestellt, denen die Lösung in die Vena saphena magna gespritzt wurde. Bei allen Versuchen war er im Stande festzustellen, dass das Cetrarin im Harn ausgeschieden wird als ein Körper, welcher dieselbe Eisenreaction wie Cetrarin giebt. Im Speichel dagegen gelang es ihm nicht das Cetrarin nachzuweisen. Er kommt am Ende der Arbeit zu folgenden Schlüssen hinsichtlich der Beeinflussung der Speichelabsonderung und der Magenverdauung durch Cetrarin:

1) Einspritzung von Cetrarin ins Blut ruft eine gesteigerte Secretion der Speicheldrüsen hervor, die 3—6 Minuten nach der Einspritzung auftritt.

2) Das kohlensaure Natron ist durchaus ohne Wirkung auf die Speichelabsonderung.

3) Die gesteigerte Secretion bei Dosen von 0,01—0,03 g pro kg Körpergewicht dauert 30—50 Minuten. Das Maximum der Absonderung kommt zwischen 10—25 Minuten nach der Einspritzung zu

---

1) Zur Frage über die Wirkung der Bittermittel. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1884. Russisch.

Stande; dann nimmt die Secretion ab, um nach 30—50 Minuten wieder zur Norm zurückzukehren.

4) Das Steigen der Speichelsecretion bei Einspritzung von Cetrarin ins Blut muss auf Reizung der secretorischen und trophischen Nerven zurückgeführt werden, da sowohl nach der Durchschneidung der Chorda tympani und des Halssympathicus, als auch nach gelinder Atropinisation der Effect ausbleibt.

5) Obwohl das Cetrarin eine gesteigerte Secretion der Speicheldrüsen hervorruft, wird es selbst nicht im Speichel wiedergefunden.

6) Was die Absonderung des Magensaftes anbetrifft, so steht es nach Fortunatoff nicht fest, ob die intravenöse Application von Cetrarin dieselbe steigert oder vermindert, wenigstens gaben 14 Versuche, die er angestellt hat, ganz verschiedene Resultate. In einigen Versuchen beobachtete er ein Ansteigen, in anderen ein Sinken der Magensaftabsonderung. Der Magensaft, den Fortunatoff vor und nach der Einspritzung untersuchte, zeigte keine wesentlichen Verschiedenheiten, weder qualitativ noch quantitativ. Der Form und dem Gewichte nach gleiche Eiweissstücke wurden bei gleicher Temperatur (37°—38°) in gleichen Quanta des Magensaftes, den er vor und nach der Einspritzung gewonnen hatte, in einer und derselben Zeit gelöst. Die Eiweissrückstände getrocknet und gewogen, ergaben ebenfalls keine Differenz. Auch die Reaction des Magensaftes wurde durch das Cetrarin nicht geändert. Es gelang ferner nicht, nach der intravenösen Injection des Cetrarins dasselbe im Magensafte nachzuweisen.

Weiter führte Fortunatoff Cetrarinlösungen direct in den Magen ein und studirte ausserdem den Einfluss des Cetrarins auf künstliche Verdauung. Er gab 4 Hunden, die alle 4 Monate alt waren, nach 18stündigem Hungern je 70 g gekochtes Fleisch, und zweien ausserdem mittelst einer Magensonde je 0,4 g Cetrarin als Natronsalz. Den anderen, die er als Controllthiere benutzte, führte er ebensoviel kohlensaures Natron, als er zur Auflösung des Cetrarins benutzt hatte, ein. Nach einer Stunde wurde von jeder Sorte ein Hund getödtet, Oesophagus und Pylorus rasch unterbunden und der Mageninhalt untersucht. Dabei stellte es sich heraus, dass bei demjenigen Hunde, der Cetrarin bekommen hatte, das Fleisch im Magen fast gar nicht verändert war und nach dem Trocknen 65 g wog; der flüssige Inhalt des Magens war reich an dicken, zähen, „schlüpfrigen Stoffen" und betrug 165 g. Bei dem anderen Hunde, der nur Soda erhalten hatte, war das Fleisch in einzelne undeutlich conturirte Fasern zerfallen. Der Magensaft betrug 150 g und war von ausgesprochen saurer Reaction. Die sehr spärlichen Fleischreste wurden nicht erst abgewogen, weil der Unterschied schon mit dem Auge genügend sichtbar war. Weiter wurde die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes des vergifteten und unvergifteten Hundes extra corpus in Reagensgläschen bestimmt. Zwei Gläschen enthielten je 20 ccm des vom vergifteten und unvergifteten Hunde stammenden Magensaftes. Bei einer Temperatur von 37°—38° C. wurde je 0,1 g Eiweiss hinzugethan. Nach 14 Stunden war im Glase, wo der Saft des unvergifteten Hundes war, nur noch ein „Nebel" geblieben, der beim Schütteln verschwand; im andern Glase aber war das Eiweiss fast unverändert geblieben. Wurde nun noch Salzsäure hinzugesetzt, so fiel aus dem im Safte noch enthaltenen cetrarsauren

Natron die Cetrarsäure als weisses Pulver aus und riss mechanisch das Pepsin mit nieder. Am Schluss der Arbeit zieht Fortunatoff hinsichtlich des Magens folgende Schlüsse:

1) Intravenöse Application von Cetrarin hat vermuthlich keine Wirkung auf die Absonderung des Magensaftes.

2) In den Magen eingeführt, verzögert Cetrarin die Verdauung.

3) Grössere Dosen in den Magen eingeführt, rufen Erbrechen hervor.

4) Als Nebenerscheinungen ruft das Cetrarin, in den Magen eingeführt, Veränderungen im Rhythmus der Athmung und des Herzens hervor und setzt auf 4—5 Stunden die Sensibilität herab.

Weiter studirte Fortunatoff, was für eine Einwirkung das Cetrarin auf das Pancreas besässe. Zu diesem Behufe stellte er 11 Versuche mit Anlegung einer Fistel an, von denen sechs misslangen. Die Pancreasfistel wurde nach der gewöhnlichen Methode angelegt und das Cetrarin sodann in die Vena jugularis dextra applicirt. Alle Protocolle, welche über diese Versuche in der Arbeit mitgetheilt sind, ergeben eine Vermehrung des Pancreassaftes um das zwei- bis zehnfache. Die Dauer der gesteigerten Pancreasabsonderung ist nicht so gross wie die der vermehrten Speichelabsonderung. Im Harn konnte Fortunatoff das Cetrarin immer nachweisen. Was diesen Nachweis im Pancreassaft anbetrifft, so gelang er wohl, aber nur in den letzten Portionen des Saftes.

Fortunatoff untersuchte ferner, welche Einwirkung das Cetrarin auf die Gallensecretion ausübt. Er giebt in seiner Arbeit sechs Versuche an, deren vier ohne Isolation der Leber von nervösen Einwirkungen und zwei mit Isolation derselben gemacht sind. Es ist aus denselben zu ersehen, dass Cetrarin, in Dosen von 0,02—0,04 pro Kilo Körpergewicht ins Blut gespritzt, eine Steigerung der Gallensecretion um das 2—4fache hervorruft. Die absolute Menge der Galle nimmt also zu, der Procentgehalt an festen Bestandtheilen aber sinkt nach der Einspritzung von Cetrarin. Die Steigerung der Gallensecretion hält viel länger an als die der Speichelabsonderung. Die Wirkung kommt aber erst 10 Minuten nach der Einspritzung zu Stande. Nach der Discission aller Nerven, von denen die Leber innervirt wird, und nach Rückenmarksdurchschneidung fällt die Wirkung der Einspritzungen von Cetrarin etwas geringer aus, verschwindet aber nicht ganz. Fortunatoff vermuthet, die Ursache der Steigerung der Gallenabsonderung nach Einspritzung von Cetrarin sei in „Aenderungen, die sich im Chemismus des Blutes abspielen," zu suchen. Etwas Näheres aber kann er in dieser Beziehung nicht angeben.

Zum Schlusse seiner Arbeit giebt Fortunatoff an, dass seine Experimente, in denen er die Wirkung von Cetrarin auf den Blutdruck studirte, mit denen, die zu diesem Behufe H. Köhler angestellt hat, ganz übereinstimmen.

6. Die Arbeit von Albertoni.

Eine weitere Arbeit behufs Erklärung der Wirkung der Amara auf den Thier- und Menschenorganismus ist von dem bekannten italienischen Forscher Pietro Albertoni im Jahre 1883 veröffentlicht

worden. Er studirte die Wirkung der wirksamen Bestandtheile der Cotorinden, des Cotoins und Paracotoins auf Menschen und Thiere. Da die Cotorinden [1]) erst in den letzten Decennien bekannt geworden sind, so reicht ihre Litteratur nicht weit zurück. Albertoni erwähnt daher im Eingange seiner Arbeit, dass vorher nur Burkart [2]) und Pribram [3]) einige Versuche mit Cotopräparaten gemacht haben.

Burkart fand, dass auf Kaninchen eine subcutane Injection von 1,0 Cotoin keine toxische Wirkung ausübt. Nach Pribram halten kleine Dosen von Cotoin die Fäulniss des Pancreas auf und verzögern das Sauerwerden und Gerinnen der Milch. Es besässe demnach fäulnisswidrige und antimykotische Eigenschaften. Die Wirkung des Pepsins und Ptyalins soll das Cotoin nicht modificiren. Das Cotoin geht nach Burkart und Pribram in den Harn über und scheint die Ausscheidung des Indicans zu verringern.

Burkart's Angaben über die geringen toxischen Eigenschaften des Cotoins prüfte Albertoni nach und bestätigte sie. Er fand nämlich ebenfalls keine auffälligen Erscheinungen bei subcutaner und intravenöser Application des in Alkalien gelösten Cotoins bei Kaninchen. Bei Menschen, und zwar gesunden, steigern mehrmals täglich wiederholte Gaben von 0,1—0,2 Cotoin den Appetit und veranlassen durchaus keine unangenehme Empfindungen oder irgend welche Störungen, und noch weniger Stuhlverstopfung. Das Cotoin übt nach Albertoni keinen störenden Einfluss auf die Verdauungsprocesse aus. Es löst sich nur im Darme und zwar mittelst der Galle und gelangt zur Resorption, da man es im Harn wiederfindet.

Dann prüfte Albertoni die Wirkung von Cotoin auf die Fäulnissprocesse im Darmè; er wiederholte dazu die Versuche von Pribram, bestätigte sie aber nicht in jeder Beziehung. Er fand nämlich an sich selbst, dass während des Gebrauches von Cotoin das Phenol aus dem Harn nicht schwindet. Nichtsdestoweniger giebt er in Uebereinstimmung mit Burkart's und Pribram's Angaben zu, dass bei Durchfallkranken unter arzneilichem Gebrauch von Cotoin das Indican im Harn abnimmt.

Um die Wirkung des Cotoins auf die Fäulniss weiter zu prüfen, stellte Albertoni Versuche auch ausserhalb des Körpers an. Er theilte ein frisches Hundepancreas in drei Theile und legte diese in drei Gläser *a*, *b*, *c*. Das Glas *a* enthielt 30 ccm Wasser, das Glas *b* 30 ccm Wasser + 0,1 Cotoin, welches nur wenig gelöst war, und das Glas *c* 30 ccm Wasser + 0,1 Cotoin + soviel Soda, als zur vollständigen Auflösung des Cotoins erforderlich war. Nach 24 Stunden verbreitete das Glas *a* einen starken faulen Geruch, nach 48 das Glas *b*, und erst nach 72 das Glas *c*; im letzteren war ferner der Geruch viel geringer als in den ersten. Mikroskopische Untersuchung wies Bakterien zwar in allen 3 Gläsern nach, doch im Glase *c* sehr viel

---

1) Jobst und Hesse, Die Cotorinden und ihre charakteristischen Bestandtheile. Annalen der Chemie, Bd. **199**, p. 17.

2) Würtemberger med. Correspondenzblatt 1876, Nr. 20.

3) Prager med. Wochenschrift 1880, Nr. 31.

weniger. In Folge dessen schliesst Albertoni, dass das Cotoin die Fäulniss zwar nicht zu verhindern, wohl aber zu verzögern im Stande sei.

Weiter suchte Albertoni nachzuweisen, was für einen Einfluss das Cotoin auf die Gefässe ausübe. Nach der Methode der Darmdurchströmung von L. Salvioli wies er nach, dass das Cotoin eine active Erweiterung der Abdominalgefässe um 20—33 Procent hervorbringt. Salvioli bewies ferner, dass ein Darmstück, in welchem eine künstliche Circulation unterhalten wird, spätestens nach einer Stunde oedematös zu werden beginnt, durch ein flüssiges Transudat anschwillt und überhaupt nur einige Stunden am Leben erhalten werden kann; die Schleimhaut erscheint in Fetzen abgelöst und mit Ecchymosen übersäet. Nun zeigte es sich, dass bei der Circulation cotoinhaltigen Blutes die Veränderungen des Darmstückes sich erst später einstellten, weniger ausgesprochen waren oder gar völlig ausblieben. Die im Blute circulirende Cotoinlösung besitzt demnach die Fähigkeit, die Vitalität des Darmes zu erhalten. Zu demselben Behufe stellte Albertoni noch einen Versuch an, indem er das Darmstück in zwei Theile mittelst einer Ligatur theilte, die Hauptvene und Arterie beider Theile abpräparirte und in einem Theil normales, in dem anderen aber cotoinhaltiges Blut circuliren liess. Nun stellte es sich heraus, dass das erste Stück viel schneller todt war als das zweite und dass aus der Vene des zweiten Darmstückes viel mehr Bluttropfen ausflossen als aus der des ersten Stückes. Auch in den Nieren stieg die Menge des circulirenden Blutes, wenn cotoinhaltiges Blut eingeleitet wurde. Endlich legte Albertoni eine Jugularvene eines Thieres bloss und spritzte direct ins Blut Cotoinlösung ein. Er öffnete dann mit allen nöthigen Cautelen die Bauchhöhle und beobachtete, dass der Darm hyperämisch war. Die Arterien waren erweitert, die Darmwandung geröthet, reichlich mit hellrothem Blute injicirt; die Venen waren blutreicher und mit minder schwarzem Blute angefüllt, als es gewöhnlich der Fall ist. Wurde gleichzeitig die blossgelegte Submaxillardrüse beobachtet, so bemerkte man an derselben keine Aenderung der Circulationsverhältnisse. Es handelt sich also bei der Wirkung des Cotoins auf den Darm um eine active Hyperämie. Was das Paracotoin anbetrifft, so übt dieser Stoff eine gleiche Wirkung, aber weniger ausgesprochen aus.

Im zweiten Theile seiner Arbeit geht Albertoni zur therapeutischen Anwendung des Cotoins über. Der erste, der Cotopräparate anzuwenden begann, war v. Gietl, Professor in München. Seit dieser Zeit kamen mehrere Cototincturen, ferner Decocte, Infuse, das Pulver der Rinde und dgl. in Gebrauch. Gietl, Fronmüller, Rohrer u. a. verordneten diese Präparate bei allen möglichen Krankheiten des Magendarmcanals mit grossem Erfolge. Burkart war der Erste, der das reine Cotoin in Anwendung zog. Seine Formel war: Cotoini 0,05 bis 0,08 + Syrup. simpl. 30,0 + 10 Tropfen Alkohol + 120,0 Wasser, stündlich einen Esslöffel voll. Pribram behandelte mit Coto ungefähr 400 Fälle von Darmkatarrh bei Kindern, von Rachitis mit Diarrhöe, von Darmkatarrh bei Erwachsenen, von Durchfällen bei Schwindsüchtigen etc. Fast 350 wurden geheilt. Gestorben sind nur einzelne an mehr oder weniger starken Complicationen.

Albertoni selbst hat bei ähnlichen Fällen Cotoin verordnet und hat vorzügliche Resultate bekommen. Die Details will ich übergehen. Seiner Meinung nach sollen grosse Gaben (0,15—0,20 pro die) den Vorzug vor kleinen verdienen. Er verordnete dies Mittel a) als Pulver in Oblaten eingehüllt oder in Emulsion mit einem schleimigen Vehikel; b) in Lösung nach der Formel: Cotoin 0,04 + Natri bicarb. 1,0 + Aq. dest. 100,0 + Glycerini 10,0 (zu erwärmen). Wie die physiologische, ist auch die therapeutische Wirkung des Paracotoins dieselbe, nur ist sie viel schwächer als die des Cotoins.

Am Schlusse seiner Arbeit sucht Albertoni die Frage zu lösen, weshalb das Cotoin so günstig bei den Krankheiten des Magendarmcanals wirkt. Burkart stellt das Cotoin unter die Acria und glaubt, dass es die Hemmungsnerven des Darmes errege. Pribram führt die therapeutische Wirkung des Cotoins auf sein fäulnisswidriges und antimycotisches Vermögen zurück. Nach Albertoni steht es fest, dass das Cotoin keinen Einfluss auf die Darmbewegung ausübt und keine Verzögerung des Stuhlgangs bewirkt — wenigstens bei gesunden Menschen. Er glaubt das Wirksame darin zu finden, dass das Cotoin eine active Erweiterung der Darmgefässe hervorbringt. Dadurch fördere es die Ernährung und den Wiederersatz der Darmschleimhaut und begünstige die Resorption.

7. Die Arbeit von Tschelzoff.

Im Jahre 1885 sind zwei Arbeiten über die Wirkung der Amara erschienen und zwar von Tschelzoff in Petersburg und von Kaempfe in Greifswald.

Tschelzoff[1]) arbeitete unter Professor Botkin. Seine Arbeit: „Ueber die Bedeutung der Amara bei der Verdauung und der Assimilation stickstoffhaltiger Substanzen" zerfällt in fünf Abtheilungen: 1) Experimente über die Magenverdauung und Absonderung des Magensaftes; 2) Experimente über Pancreasverdauung und Absonderung des Pancreassaftes; 3) Experimente über die Gallenabsonderung; 4) Versuche über die Wirkung auf die Gährung und Fäulniss; 5) Wirkung auf die Assimilation stickstoffhaltiger Substanzen. Er benutzte hauptsächlich die Extracta amara; nur wenige seiner Versuche sind mit reinen Bitterstoffen angestellt worden. Aus acht Versuchen, die der Verfasser mit der künstlichen Magenverdauung angestellt hat und von denen er nur vier anführt, da alle fast identisch waren, kann man schliessen, dass die Extracta amara die Verdauung nicht nur nicht begünstigen, sondern selbst in kleinen Dosen (von 0,25 bis 1,0 g) beeinträchtigen, ja selbst ganz aufheben. Weiter ergeben die Versuche, dass bei Gegenwart der Amara sich viel weniger Pepton bildet als ohne Amara. Insbesondere gilt dies von den Versuchen mit Ext. Gentianae, Trifolii fibrini und Aurantii. Nach dem Verfasser liegt die Ursache dieses eigenthümlichen Verhaltens darin, dass die bitteren Extracte viel Gerbstoff enthalten, der beim Zusammenkommen mit dem Magensaft das Pepsin ausfällt und den Magensaft dadurch zu einer voll-

---

1) Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1886. Russisch.

ständigen Verdauung unfähig machen. Ich erinnere daran, dass dieselbe Behauptung von Fortunatoff für das Cetrarin schon drei Jahre früher aufgestellt worden ist. Die Versuche Tschelzoff's mit künstlicher Verdauung wurden auf solche Weise angestellt, dass Fibrin mit nach Hoppe-Seyler präparirtem Schweinemagensaft in Flaschen gebracht und mit bitteren Extracten versetzt wurde. Zwei Flaschen enthielten Fibrin und reinen Magensaft und dienten zur Controlle. Versuche über die Magenverdauung im lebenden Körper stellte Tschelzoff an Hunden an, die unter gleichen Bedingungen sich befanden. Er führte seine Präparate mittelst einer Magensonde in den Magen der Hunde ein und tödtete die Thiere nach einigen Stunden. Zur Controlle führte er einem Hunde ebensoviel Wasser ein, als er zur Auflösung der Ext. amara verbraucht hatte. Nach dem Tödten wurde die Leibeshöhle geöffnet, der Magen am Pylorus und an der Cardia unterbunden, herausgeschnitten und über einem Trichter geöffnet; der flüssige Inhalt floss in einen Maasscylinder ein und die Fleischreste wurden mit abgemessenen Wassermengen gewaschen. In den vereinigten Flüssigkeiten wurden dann die Peptone und Propeptone bestimmt. Das unverdaute Fleisch, mit Löschpapier getrocknet, wurde rasch auf der groben Waage gewogen. Dann wurden gleiche Mengen vom Fleische aus dem Magen und von normalem Fleische bis zum constanten Gewicht bei 99° bis 102° C. getrocknet. Eine zweite Methode bestand darin, dass man einem Hunde eine gewöhnliche Magenfistel anlegte und durch deren Oeffnung in den Magen reines Fleisch resp. Fleisch und ein Extractum amarum hineinbrachte. Die gleichgrossen Fleischstücke befanden sich im Magen eine gleiche Zeit; dann wurden die unverdauten Fleischreste herausgenommen, bis zum constanten Gewichte bei 98°—99° C. getrocknet und gewogen. Ungefähr 30 Versuche, die der Verfasser nach den beiden Methoden angestellt hat, führten ihn zu dem Schlusse, dass auch die Verdauung in corpore unter dem Einflusse der Bittermittel dieselben ungünstigen Resultate ergiebt, wie er sie bei künstlicher Verdauung bekommen hatte. Er kommt daher zu der Ueberzeugung, dass grosse und mittlere Dosen (0,25 bis 0,50) der Ext. amara ganz bestimmt die Verdauung im Organismus und ausserhalb desselben beeinträchtigen, und dass kleine Dosen im besten Falle ohne Einwirkung sind.

Was die Absonderung des Magensaftes anlangt, so behauptet Tschelzoff, dass grosse Dosen dieselbe verzögern, während kleine sie nur auf kurze Zeit beschleunigen oder sich ganz indifferent erweisen.

Sieben Versuche, die Tschelzoff bezüglich der Pancreasverdauung angestellt hat, führten ihn zu demselben Schlusse, wie die Versuche betreffs der Magenverdauung, nämlich dass die Ext. amara nicht nur die Absonderung des Pancreassaftes nicht beschleunigen, sondern im Gegentheil dieselbe verzögern. Auf solche Weise widerspricht der Verfasser Fortunatoff, der bekanntlich eine Steigerung der Secretion des Pancreassaftes durch die Bitterstoffe annimmt. Tschelzoff sucht diesen Widerspruch zu erklären, indem er erwähnt, dass Fortunatoff an acuten Pancreasfisteln und mit reinem direct ins Blut injicirten Cetrarin experimentirte, während seine eigenen Versuche an chronischen Pancreasfisteln mit direct in den Magen eingeführten extract-

förmigen Bitterstoffen angestellt wurden. Die verstärkte Pancreassecretion, welche Fortunatoff bekommen hat, will Tschelzoff auf eine Verletzung der Pancreasdrüse zurückführen, was nach ihm einen grossen Einfluss auf alle Drüsensecretionen haben soll.

Dann geht Tschelzoff zu Experimenten über, welche den Zweck hatten, die Wirkung der Amara auf die Gallenausscheidung nachzuweisen. Wie früher stellte er auch diese Experimente an chronischen Fistelhunden an, denen er seine Extracte direct in den Magen einführte. Er kommt auf Grundlage seiner Experimente zu dem Schlusse, dass die verschiedenen Amara eine verschiedene Wirkung auf die Gallenausscheidung ausüben. So fand er z. B., dass Extractum Absynthii, Extractum Trifolii und reines Cetrarin in grossen Dosen (0,06 pro kg) eine Vermehrung der Gallensecretion bedingen, die sich auf Mehrausscheidung von Wasser zurückführen lässt, da die festen Bestandtheile nach der Einführung dieser Amara nicht nur nicht zu-, sondern procentisch abnehmen. Extr. Colombo, Extr. Quassiae und Cetrarin in kleinen Dosen haben nach unserem Autor keine Verstärkung der Secretion zur Folge, so dass derselbe die danach beobachtete vermehrte Absonderung der Galle auf die Wirkung des kohlensauren Natrons zurückführen will, welches man zur Auflösung des Cetrarins benutzen muss. Aber abgesehen davon, dass zur Auflösung von 0,5 Cetrarsäure 0,015 Na_2CO_3 vollkommen reichen, ist in Dorpat unter Dr. Stadelmann zur Genüge nachgewiesen worden, dass selbst viel grössere Dosen von Na_2CO_3 nicht als Cholagogon bezeichnet werden können.

Welche Einwirkung die Amara auf die Verseifung der Fette besitzen, hat Tschelzoff nicht untersucht.

Nach der Besprechung der Wirkung auf die Galle geht Tschelzoff zur Besprechung der Wirkung der Amara auf Fäulniss und Gährungsprocess über. Es sei nur an dieser Stelle zu erwähnen gestattet, dass, obgleich unser Autor behauptet, dass früher keine ähnlichen Versuche gemacht worden seien, dies in Wahrheit sich ganz anders verhält. Abgesehen nämlich von der Arbeit von Buchheim und Engel, die nicht mit echten Bitterstoffen, sondern mit bitterschmeckenden Alkaloiden (Chinin, Strychnin) experimentirten, und ihre Hypothese bloss auf eine Analogie gründeten, haben bereits im Jahre 1876 Burkart und Pribram solche Versuche angestellt, und diese wurden, wie bereits erwähnt worden ist, von Albertoni wiederholt.

Tschelzoff untersuchte die Wirkung der Amara auf die Gährungsprocesse der Hefe mit Hülfe des von Prof. Borodin zur Bestimmung von Stickstoff erfundenen Apparates. Alle seine Versuche ergaben, was die Verhinderung von Gährung anlangt, bei Gegenwart der Extr. amara negative Resultate. Selbst die Versuche 52, 53 und 55 mit reinem Cetrarin ergaben keinen Einfluss dieses Bittermittels auf die Gährung.

Fäulnissversuche stellte T. mit Blut und Harn an. Gleiche Mengen von Blut wurden in reine Reagensgläschen hineingebracht und zu einigen Ext. amara hinzugethan und festgestellt, in welchen Gläsern zuerst Fäulnissgeruch auftrat. Dann wurde das Blut auch mikroskopisch untersucht. Was die Versuche mit Harn anlangt, so wurden kleine Portionen desselben etwa zu 10 ccm genommen und zu einigen

derselben Bittermittel zugesetzt. Die Versuche an Harn und Blut wiesen nach, dass zwar der faule Geruch in den Controllgläschen früher auftritt als in den mit Ext. amara versetzten, dass aber die morphologischen Elemente des Blutes sich in den Controllportionen länger erhielten, als in den Experimentgläschen. T. schliesst daraus, dass man die günstige Wirkung der Ext. amara bei Magenkrankheiten nicht auf ihre fäulniss- und gährungswidrige Kraft beziehen dürfe.

Eine letzte Reihe von Versuchen, die den Zweck hatten, den Einfluss der Amara auf die Resorption stickstoffhaltiger Nahrungsmittel festzustellen und an Hunden und Kranken vorgenommen wurden, ergaben ebenfalls negative Resultate, nämlich, dass die Ext. amara die Resorption nicht nur nicht begünstigen, sondern sogar verhindern.

Wollen wir das Ergebniss dieser mühsamen Arbeit in einen Satz zusammenfassen, so kann dieser nur lauten: Die Amara nützen nicht nur nichts sondern schaden; sie müssen daher aus dem Arzneischatze gestrichen werden.

8. Die Arbeit von Schulz und Kaempfe.

Die zweite Arbeit, welche im Jahre 1885 erschien, wurde unter Hugo Schulz in Greifswald von Guido Kaempfe[1]) angefertigt. Sie bezieht sich auf Tinctura Menyanthis, Tinctura Quassiae und auf Condurangorinde. Die Ergebnisse der an gesunden Studenten angestellten Versuche, deren Verlauf nur sehr ungenau angegeben ist, sind etwa folgende: Selbst kleine Dosen der Tinctura Menyanthis wirken ungünstig, da der Appetit der zu den Experimenten benutzten jungen Leute nicht nur nicht gesteigert wurde, sondern abnahm; sie entleerten viel mehr Excremente als vorher und nahmen schliesslich an Gewicht ab. Grosse Dosen veranlassten sogar heftige neuralgische Schmerzen im Gebiete verschiedener Aeste des Trigeminus.

Auch die Tinctura Quassiae bewirkt keine Appetitvermehrung. Die Menge des Harns bleibt unverändert; die Kothentleerung aber nimmt zu selbst bei ganz kleinen Dosen dieser Tinctur und ist ausnahmslos mit stärkstem Tenesmus verbunden, so dass unser Autor sehr geneigt ist, das Quassiin als einen specifischen Erreger des Rectums aufzufassen. Sich auf diese Ergebnisse stützend, behauptet Kaempfe: „Es ist kein Verlust für die Therapie, wenn die Amara ganz aus dem Arzneischatze gestrichen werden.“ Er stimmt also in seiner Ansicht ganz mit Tschelzoff überein und zwar, ohne von den Versuchen seines russischen Vorgängers etwas zu wissen. Für mich war dieses absprechende Urtheil dadurch um so schwerwiegender, als es von Hugo Schulz unterschrieben ist, der als Freund der Volksmittel bekannt ist und sich gewiss nur schwer dazu entschlossen haben wird, über die wichtigste Klasse der Volksmittel mehrerer Jahrtausende den Stab zu brechen.

---

1) Ueber die Wirkung einiger Amara bei gesunden Menschen. Inaug.-Dissert., Greifswald 1885.



9. Die Arbeit von Reichmann.

Dieser Autor[1]) giebt zu, dass die Amara in allen möglichen Formen (als Infuse, Decocte, Extracte etc.) sowohl von Laien als auch von Aerzten als Specifica gegen die verschiedensten Krankheiten des Verdauungsapparates seit Alters verordnet werden. Es ist nach ihm schwer denkbar, dass der Glaube an die Wirksamkeit der bitteren Mittel bei Krankheiten der Verdauungsorgane nicht einen positiven Grund haben sollte. Und in der That hatte er Gelegenheit, sich persönlich zu überzeugen, dass bei vielen Krankheiten des Verdauungsapparates die Amara unstreitig einen ausserordentlich günstigen Einfluss auf den Magen ausüben. Er konnte nur nicht von vornherein entscheiden, ob dieser günstige Einfluss in erster Linie sich auf die Därme, die Leber, das Pancreas etc. oder auf den Magen bezieht. Um dies zu ergründen, experimentirte er an Kranken, die entweder am Magen oder am Darm oder endlich an Magen und Darm litten, und zwar mit Tausendgüldenkraut (Herba Centaurii), Fieberklee (Folia Trifolii fibrini), Enzianwurzel (Radix Gentianae), Bitterholz (Lignum Quassiae) und Wermuth (Herba Absynthii). Der Magen der Kranken wurde vor dem Experiment genau auf seine secretorische Thätigkeit, in Bezug auf den Mechanismus, den Verlauf und die Dauer der Verdauung untersucht. Reichmann stellte im Ganzen 173 Experimente an, die er in vier Reihen theilt. Die Kranken der ersten Reihe bekamen des Morgens bei nüchternem Magen ein Infusum von einem der Bittermittel. Nach 10 Minuten, d. h. zu einer Zeit, wo das Mittel natürlich noch im Magen war, wurde der Mageninhalt herausgehebert und untersucht. Auf solche Weise konnte sich der Verfasser über den unmittelbaren Einfluss des bitteren Mittels auf die Secretion des Magensaftes eine gute Vorstellung verschaffen. Die Kranken der zweiten Reihe tranken ebenfalls bei nüchternem Magen des Morgens 200 g eines bitteren Infuses. Nach 30 Minuten, d. h. zu einer Zeit, in welcher das bittere Mittel gewöhnlich aus dem Magen verschwunden war, wurden 200 g Wasser in den Magen eingeführt und nachdem sie dort 10 Minuten geblieben, der Mageninhalt herausgehebert und untersucht. Diese Experimente lieferten Aufklärung über das Verhalten der Magensaftsecretion nach dem Verschwinden des bitteren Infuses aus dem Magen. In der dritten Reihe der Experimente untersuchte Reichmann den Einfluss der eine längere Zeit hindurch gebrauchten bitteren Mittel auf die Secretion des Magensaftes. Diese Experimente ähnelten denen der ersten Reihe, nur wurden sie längere Zeit hindurch fortgesetzt. In der vierten Reihe endlich, die wie die zweite angestellt, nur längere Zeit fortgeführt wurde, wurde die Quantität des Mageninhaltes, der Rest des unverdauten Eiweisses, die Menge des gebildeten Peptons, die Reaction, der Aciditätsgrad und die Art der Säure untersucht. Diese Experimente führten Reichmann zu folgenden Schlüssen:

1) Verschiedene bittere Mittel üben auf den Magen dieselbe Wirkung aus.

---

1) N. Reichmann, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der bitteren Mittel auf die Function des gesunden und kranken Magens. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. **14**, 1888, Separatabdruck.

2) In allen nüchternen, nicht verdauenden Mägen, d. h. sowohl in solchen, wo der Magensaft normal secernirt wird, wie auch in solchen, wo die Magensaftsecretion entweder beeinträchtigt oder vermehrt ist, entsteht unmittelbar nach der Einführung eines bitteren Infuses eine viel geringere Secretionsthätigkeit als nach dem Einführen von destillirtem Wasser.

3) Der höhere Aciditätsgrad der aus dem Magen nach Einführung von Bittermitteln herausgeholten Flüssigkeit rührt von dem verhältnissmässig bedeutenden Säuregrade der bitteren Infuse und durchaus nicht etwa von einer grösseren Quantität abgesonderter Magensäure her. In vielen Experimenten konnte nach Darreichung unserer Mittel Salzsäure im Mageninhalte entweder gar nicht oder nur in sehr geringer Quantität nachgewiesen werden.

4) Die künstliche Verdauung des herausgeheberten Mageninhaltes geht nach Zusatz eines bitteren Infuses viel langsamer als nach dem Einführen von destillirtem Wasser von Statten.

5) Wenn das bittere Infus bei nüchternem Magen eingenommen wurde, so wird nach dem Verschwinden dieses Mittels aus dem Magen der secretorische Apparat des Magens zu einer gesteigerten Magensaftsecretion angeregt, d. h. es steigert sich der Aciditätsgrad des Mageninhaltes, und die künstliche Verdauung mit Hülfe einer herausgenommenen Probe geht viel energischer vor sich, als wenn keine Amara eingenommen worden waren.

6) In dem verdauenden Magen wird bei gleichzeitiger Aufnahme von bitteren Infusen und Speisen die Magenverdauung mehr oder weniger beeinträchtigt.

7) Die mechanische Thätigkeit des Magens erscheint bei der Benutzung von bitteren Mitteln etwas beeinträchtigt zu sein.

8) Auf die Secretion des Magensaftes im verdauenden Magen, wenn dieselbe an und für sich normal ist, üben die Amara fast gar keinen Einfluss aus.

9) Wo der Magensaft zu schwach secernirt wird, steigern die Amara denselben, was aus dem stärkeren Aciditätsgrad, einer deutlicheren Reaction auf Salzsäure und einer grösseren Quantität von gebildetem Pepton zu ersehen ist.

10) Wo saurer Magensaft gar nicht secernirt wird (wahrscheinlich in Folge einer Atrophie der Drüsen) sind die Amara nicht im Stande, die Schleimhaut zu einer Secretion von saurem Magensaft anzuregen.

11) Bei Kranken mit vermehrtem Magensaft bewirken die Amara eine Steigerung der Acidität der im Magen enthaltenen Flüssigkeit.

12) Ein mehrwöchentlicher Gebrauch von bitteren Infusen, zu passender Zeit genommen, erzeugt keine Functionsänderung weder im gesunden noch im kranken Magen.

Am Schlusse seiner Arbeit stellt Reichmann für die practische Verwendung der bitteren Mittel folgende Sätze auf:

Die Amara dürfen nur in denjenigen Fällen verordnet werden, in welchen die secretorische Thätigkeit des Magens beeinträchtigt ist. In diesen Krankheitsfällen müssen die bitteren Mittel ungefähr eine halbe Stunde vor dem Essen eingenommen werden. In anderen Fällen sind die Amara unnöthig, ja sogar schäd-

lich, nämlich wenn sie während des Verdauungsprocesses eingenommen werden.

Wie man sieht, steht diese Arbeit zu den beiden vorher besprochenen im schroffsten Gegensatz, indem sie bei richtiger Indication die Bittermittel für sehr brauchbar erklärt, während jene zwei Arbeiten irgend einen Nutzen unserer Mittel überhaupt nicht hatten finden können.

10. Die Arbeit von Fawitzki und Koschlakow.

In der Klinik von Prof. Koschlakow untersuchte 1889 A. P. Fawitzki [1]) die Wirkung einiger Bittermittel auf die Menge der freien Salzsäure im Magensafte bei einigen Formen von Magenkatarrh. Die benutzten Mittel waren Extractum Absynthii, Gentianae, Trifolii fibrini, zu gleichen Theilen in Pillenform gereicht, ferner ein Thee aus Origanum, Majoranum, Lavandula, Nelken und Mentha piperita, endlich Quassiin, Absynthin und Condurangorinde. Die Bittermittel wurden bei nüchternem Magen einige Stunden vor dem Essen gegeben. Nach Beobachtungen an neun Patienten kommt unser Autor zu dem Ergebniss, dass die Amara, bei nüchternem Magen oder kurz vor dem Essen genommen, die Secretion von freier Salzsäure im Magen anregen, wenigstens in Fällen von Dyspepsie mit verminderter Salzsäureabsonderung. Ob auch bei anderen Erkrankungen ein Nutzen vorhanden ist, lässt die Arbeit unentschieden. Eine Einwirkung der Bittermittel auf die Peristaltik [2]) und Resorption hat Fawitzki nie beobachtet, ebensowenig eine solche auf die Absonderung des Pepsins. Ein wesentlicher Unterschied in der Wirkungsweise der einzelnen Amara liess sich nicht constatiren. Wie man sieht, steht auch diese Arbeit zu der von Tschelzoff im schroffsten Gegensatz, während sie zu den Ergebnissen, welche Reichmann bekommen hat, gut passt.

Anhangsweise möge noch erwähnt werden, dass L. Wolff [3]) bei manchen Menschen nach kleinen Dosen Strychnin ebenfalls eine Vermehrung der Salzsäureabsonderung im Magen eintreten sah.

11. Die Arbeit von Oehrwall.

Um in meiner Litteraturübersicht vollständig zu sein, möchte ich noch kurz auf eine sehr interessante Versuchsreihe von Oehrwall hinweisen, welche mir freilich nur durch die Tagespresse bis jetzt bekannt geworden ist. Dieser Forscher pinselte auf die Zunge, deren vergrössertes Spiegelbild er betrachtete, bittere, saure, süsse und salzige Lösungen. Beim Aufpinseln auf die Papillae vallatae und filiformes ergab sich nichts Besonderes, während die Papillae fungiformes, deren Zahl an der Spitze und den Seitenrändern der Zunge etwa 350 bis

---

1) Wratsch 1889, Nr. 37. Russisch.

2) Es sei hier nebenbei bemerkt, dass auch Klemperer (Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 47) irgend einen Einfluss der Bittermittel auf die Entleerung des Magens nicht zu constatiren vermochte.

3) Beiträge zur Kenntniss der Einwirkung verschiedener Genuss- und Arzneimittel auf den menschlichen Magensaft. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **16**, 1889, p. 222.

400 beträgt, entschieden geschmacksempfindlich waren. Aber nicht alle besassen dieselbe Art der Geschmacksempfindung, sondern einigen fehlte die süsse Geschmacksempfindung, andern die saure und noch andern die bittere, während für Wärme und Kälte alle gleich empfindlich waren. Damit ist bewiesen, dass die drei Qualitäten des süssen, sauren und bitteren Geschmackes von besonderen Papillen vermittelt werden. Die Wirkung der auf Seite 2 schon erwähnten Gymnemsäure hätten wir uns demnach so vorzustellen, dass sie die Papillen der bittern (und süssen) Geschmacksempfindung unempfindlich macht, während die für saure Geschmacksempfindung intact bleiben.

Fassen wir alles im vorstehenden Kapitel Referirte zusammen, so müssen wir sagen, dass die wissenschaftliche Medicin der letzten Decennien zwar viel Mühe auf die Erforschung der Wirkung der Bittermittel verwandt hat, dass sie aber so widersprechende Ergebnisse zu Tage gefördert hat, dass zahlreiche neue Arbeiten klinischer und experimenteller Natur noch nöthig sind, um auch nur die eine Frage zu beantworten: „Ist das Jahrtausende alte hohe Ansehen der Bittermittel bei den verschiedensten Völkern ein berechtigtes oder nicht?" Möchte das im Nachstehenden beigebrachte experimentelle Material zur Beantwortung dieser interessanten historischen Frage einen bescheidenen Beitrag liefern!

B. Eigne Versuche an Thieren.

Da es bei der grossen Anzahl von Bitterstoffen, welche noch in den letzten Jahren durch Entdeckung des Chirettin, Limettin, Cephalanthin, Ostruthin, Peucedanin, Picrasmin, Parthenicin, Guachacatin, Aristolochin etc. wesentlich vermehrt worden ist, eine Lebensarbeit sein würde, diese alle zu untersuchen, so zog ich es vor, aus der grossen Anzahl mir zunächst zwei herauszusuchen, und zwar ein längst bekanntes, das Cetrarin, und ein ganz neues, das Exostemmin. Bei diesen beiden wurde zunächst das Vergiftungsbild bei toxischen Dosen studirt und daraus Schlüsse auf etwaige therapeutische Verwerthung gezogen.

I. Cetrarin.

Nachdem Knop und Schnedermann [1]) sich schon früher eingehend mit der Isolirung der im isländischen Moose enthaltenen Substanzen beschäftigt hatten, haben soeben A. Hilger und O. Buchner [2]) diese Untersuchungen revidirt und erweitert. Nach diesen Autoren befinden sich im Lichen islandicus zwei charakteristisch schmeckende Stoffe, nämlich ein kratzender, die Lichestearinsäure und ein bitterer, die Cetrarsäure, welche im Handel und in der älteren Literatur

1) Annalen der Chem. u. Pharm. Bd. 55, 164.
2) Zur chemischen Charakteristik der Bestandtheile des isländischen Mooses. Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, 23. Jahrg., 1890, p. 461.

meist als Cetrarin bezeichnet wird. Die Cetrarsäure hat die Formel $C_{18}H_{16}O_8$ und bildet nach den genannten Autoren ein schneeweisses lockeres Gewebe von glänzenden, haarfeinen Nadeln. Die bisherigen Handelspräparate, mit welchen fast alle meine Vorgänger gearbeitet zu haben scheinen, waren braune, noch sehr unreine Pulver; für meine Versuche wurde jedoch auf Veranlassung von Prof. Kobert ein wirklich prachtvolles Präparat von E. Merck dargestellt, welches allen Anforderungen entsprach, und für welches ich dem genannten Handlungshause sehr zu Danke verpflichtet bin. Da die freie Cetrarsäure im Wasser kaum löslich ist, so benutzte ich wie meine Vorgänger das Natriumsalz derselben, welches zu jedem Versuche frisch durch Sättigen der zweibasischen Säure mit Natriumcarbonat dargestellt wurde, da die Lösungen desselben schon nach 24stündigem Stehen durch Luft und Licht gebräunt und zersetzt werden.

1. Versuche über die toxische Wirkung des Cetrarins.

Die bisher über die Giftwirkungen dieser Substanz gemachten Angaben von Koehler etc. sind so wenig vollständig und so ungenau, dass sie dringend einer Revision bedurften. Ich habe mir alle mögliche Mühe gegeben, diese Revision auszuführen.

a. Bestimmung der tödtlichen Dose für Frösche und Allgemeinerscheinungen bei diesen Thieren.

Ich beginne mit den Versuchen an Winterfröschen (Rana temporaria).

Protocoll 1. 24. I. 89. 10 h. 15 m. Vm. Einem Frosch von 30 g Körpergewicht wurde 1 ccm 2procent. Lösung von cetrarsaurem Natron subcutan applicirt. — 10 h 40 m. Vm. tritt Bewegungslosigkeit ein. Auf einfache Berührung reagirt der Frosch nicht, wohl aber bei Berührung eines mit Ammoniak befeuchteten Glasstäbchens und auf elektrische Reize. — 10 h. 50 m. treten auch bei solchen Reizen keine Abwehrbewegungen mehr ein. Rückenlage wird ertragen; allgemeine Paralyse. — 10 h. 55 m. Tod.

Autopsie: Die Herzkammer zusammengezogen, ganz unerregbar und weiss, ähnlich wie bei Barytvergiftung, nur nicht so exquisit systolisch. Sonst Alles normal.

Protocoll 2. 24. I. 89. 3 h. Nm. Einem Frosch wird 0,02 g cetrarsaures Natron subcutan applicirt. — 4 h. Nm. ist der Frosch todt unter denselben Erscheinungen wie der erste.

Die Autopsie weist dasselbe nach wie im ersten Versuche.

Protocoll 3. 25. I. 89. 10 h. Vm. Vier Fröschen wird subcutan je 0,02 g cetrarsaures Natron applicirt. Nach einer Stunde sind alle vier todt unter denselben Erscheinungen, welche beim ersten Versuch zum Vorschein kamen.

Die Autopsie weist auch hier dasselbe nach wie im ersten Versuch.

Protocoll 4. 25. I. 89. 3 h. Nm. Sechs Fröschen wird subcutan je 0,02 g cetrarsaures Natron applicirt. Binnen 1½ Stunden sind alle todt unter den schon bei Protocoll 1 erwähnten Erscheinungen. Die Autopsie zeigt, dass bei allen die Herzkammern zusammengezogen, ganz unerregbar und weiss sind.

Aus diesen 12 Versuchen kann man schliessen, dass für einen Winterfrosch von ungefähr 30 g Körpergewicht eine Dosis von 20 mg cetrarsaures Natron subcutan entschieden tödtlich ist. Der Tod tritt 1—1½ Std. nach der Application ein. Die Autopsie bietet stets dasselbe Bild: Ventrikel blutleer, zusammengezogen, ganz unerregbar, von weisslicher Farbe. Sonst nichts Pathologisches wahrnehmbar.

Protocoll 5. 26. I. 89. 4 h. 15 m. Nm. Einem Frosche von ca. 30 g Körpergewicht wird die zweifach schwächere Dosis, also 0,01 g cetrarsaures Natron subcutan applicirt. — Am 27. I. 8 h. Vm. wird der Frosch todt gefunden. Autopsie: Ventrikel zusammengezogen, weiss.

Protocoll 6. 27. I. 89. 9 h. Vm. Drei Fröschen wird subcutan je 0,01 g cetrarsaures Natron applicirt. Gegen 4 h. Nm. ertragen die Frösche bereits die Rückenlage, reagiren aber noch ziemlich stark auf Ammoniak, Essigsäure und elektrische Reize. — Gegen 6 h. Nm. reagiren sie schon auf gar nichts mehr. — 7 h. alle todt.

Die Autopsie zeigt ebenfalls wie früher den Ventrikel stark zusammengezogen.

Protocoll 7. 27. II. 89. 10 h. Vm. Sechs Fröschen wird subcutan je 0,01 g cetrarsaures Natron applicirt. Binnen 4 Stunden sterben alle sechs unter den uns bekannten Erscheinungen.

Die Autopsie weist immer dieselbe Veränderung der Herzkammer nach.

Protocoll 8. 28. II. 89. 9 h. Vm. Acht Fröschen wird subcutan je 0,01 g cetrarsaures Natron applicirt. Der erste stirbt nach 3 Stunden, der letzte nach 6 Stunden unter den uns bekannten Erscheinungen.

Auch die Autopsie bietet dasselbe Bild wie oben dar.

Aus diesen 18 Versuchen kann man schliessen, dass auch die Dosis von 10 mg cetrars. Natr. bei Winterfröschen von etwa 30 g Gewicht subcutan applicirt entschieden den Tod hervorruft, der nach 3 bis 9 Stunden eintritt. Die pathologischen Veränderungen sind stets dieselben wie nach 20 mg und beschränken sich auf Schrumpfung der Herzkammer.

Protocoll 9. 1. III. 89. 8 h. Vm. Einem Frosche von ca. 30 g Körpergewicht wird subcutan 5 mg cetrars. Natr. applicirt. Am nächsten Morgen erträgt der Frosch die Rückenlage, reagirt aber noch auf verschiedene Reize. — 2. III. 11 h. Vm. ist der Frosch todt.

Autopsie: zusammengezogene weisse Herzkammer.

Protocoll 10. 2. III. 89. 5 h. Nm. Drei Fröschen wird subcutan je 5 mg cetrars. Natr. applicirt. — Den 3. III. 9 h. Vm. werden alle drei todt gefunden.

Autopsie weist dasselbe nach.

Protocoll 11. 3. III. 89. 10 h. Vm. Sechs Fröschen wird subcutan je 5 mg cetrars. Natr. applicirt. Binnen 24 Stunden sind alle sechs todt, drei davon schon binnen 10 Stunden.

Autopsie: wie gewöhnlich.

Protocoll 12. 4. III. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen wird je 5 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Auch diese alle sterben binnen 24 Stunden unter den gewöhnlichen Erscheinungen.

Auch aus diesen 18 Versuchen kann man schliessen, dass eine Dosis von 5 mg cetrars. Natr. bei subcutaner Application Frösche von 30 g binnen 24 Stunden tödtet.

Protocoll 13. 6. III. 89. 8 h. Vm. Einem Frosche werden subcutan 2,5 mg cetrars. Natr. applicirt. Der Frosch wird am 8. III. 9 h. Vm. todt gefunden.

Autopsie: Herzkammer stark zusammengezogen; Nieren hyperämisch.

Protocoll 14. 8. III. 89. 10 h. Vm. Drei Fröschen werden je 2,5 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Am dritten Tage ist ein Frosch todt und am 12. III. 8 h. Vm. sind auch die beiden andern todt.

Die Autopsie weist bei allen ein stark zusammengezogenes Herz nach.

Protocoll 15. 12. III. 89. 9 h. Vm. Sechs Fröschen werden je 2,5 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Bis zum 16. III. 8 h. Vm. sind alle sechs todt. Gewöhnlich reagirten sie noch 6—8 Stunden vor dem Tode auf elektrische Reize.

Die Autopsie weist ein zusammengezogenes Herz und bei zweien Hyperämie der Nieren nach.

Protocoll 16. 16. III. 89. 9 h. Vm. Acht Fröschen werden je 2,5 mg cetrars. Natr. applicirt. Binnen drei Tagen sind alle todt unter den gewöhnlichen Erscheinungen und dem gewöhnlichen Sectionsbefunde.

Diese 18 Versuche ergeben, dass auch 2,5 mg cetrarsaures Natron bei subcutaner Application an Winterfröschen noch tödtlich wirken, wenn auch hier die Wirkung erst nach 2—4 Tagen ihre Höhe erreicht.

Protocoll 17. 21. III. 89. 8 h. Vm. Einem Frosch werden subcutan 2 mg cetrars. Natr. applicirt. Drei Tage ist der Frosch normal. Den 24. III. 2 h. Nm. erträgt er Rückenlage und reagirt nicht auf Reize. — 2 h. 30 m. Nm. ist der Frosch todt.

Protocoll 18. 23. III. 89. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden je 2 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Drei derselben bleiben leben; die anderen drei sterben binnen vier Tagen.

Protocoll 19. 26. III. 89. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden subcutan je 2 mg cetrars. Natr. applicirt. Nur ein Frosch bleibt am Leben; die übrigen fünf sind binnen vier Tagen todt und weisen nach dem Tode ausser einem zusammengezogenen Herzen auch starke Hyperämie der Nieren auf. Bei den Thieren von Versuch 17 und 18 waren dagegen die Nieren ganz normal.

Protocoll 20. 29. III. 89. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden je 2 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Alle sind todt binnen drei Tagen.

Protocoll 21. 1. IV. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen werden je 2 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Sechs sind binnen drei Tagen todt; die übrigen zwei bleiben leben.

Aus den Versuchen an diesen 27 Thieren darf man wohl schliessen, dass bei subcutaner Application eine Dosis von 2 mg cetrars. Natr. für Winterfrösche fast stets tödtlich ist, denn von sämmtlichen Thieren blieben nur sieben am Leben und auch diese waren zeitweise gelähmt.

Protocoll 22. 3. IV. 89. 8 h. Vm. Sechs Fröschen wird je 1 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Alle bleiben leben; Vergiftungserscheinungen fehlen.

Protocoll 23. 7. IV. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen wird je 1 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Alle bleiben leben; keine Vergiftungserscheinungen.

Also 1 mg cetrars. Natr. wirkt auf Frösche mittlerer Grösse bei subcutaner Application gar nicht ein. Alle 14 Frösche waren stets normal und ertrugen niemals die Rückenlage.

Protocoll 24. 8. IV. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen wird subcutan 1,5 mg cetrars. Natr. applicirt. Alle bleiben leben, zeigen aber zeitweise Lähmungserscheinungen.

Protocoll 25. 11. IV. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen wird je 1,5 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Zwei sterben am zweiten Tage; sechs bleiben leben, zeigen aber vorübergehende Lähmung.

Die Autopsie bei den gestorbenen Fröschen weist nichts besonderes nach.

Protocoll 26. 14. IV. 89. 8 h. Vm. Acht Fröschen wird je 1,5 mg cetrars. Natr. subcutan applicirt. Ein Frosch stirbt unter den schon öfters erwähnten Erscheinungen; sieben bleiben leben und zeigen nur vorübergehende Lähmungserscheinungen.

Aus den Versuchen an diesen 24 Thieren sieht man, dass Dosen von 1,5 mg cetrars. Natr. bei subcutaner Application auf Winterfrösche mittlerer Grösse fast nie tödtlich wirken, wohl aber die Thiere zeitweise lähmen. Von 24 Thieren sind 3 gestorben und 21 leben geblieben. Diese Dosis von 1,5 mg ist bei subcutaner Application an den Fröschen also die Grenze, die man nicht überschreiten kann, ohne den Tod hervorzurufen.

Wir wenden uns nun zu den Versuchen an Sommerfröschen, ohne die unsere Angaben werthlos sein würden. Die Sommerfrösche, von denen ebenfalls fast nur Rana temporaria zur Verfügung stand, zeigten bei fast gleichem Gewicht bei der für Winterfrösche sicher tödtlichen Dose von 2,5 mg pro Individuum sich zum Theil noch widerstandsfähig, indem von 16 Versuchsthieren nur 11 starben, d. h. 68 %. Die Dosis von 2 mg Cetrarin war für die Sommerfrösche ganz unwirksam. Die höheren Dosen, von 3 mg beginnend, wirkten dagegen auch auf die Sommerfrösche absolut tödtlich. Die zugehörigen Protocolle habe ich, um die Arbeit nicht zu voluminös zu machen, nicht mit zum Abdruck gebracht. Die Thiere wogen im Durchschnitt 35 g.

Ich fasse zum Schluss meine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen:

Sommerfrösche ertragen wie fast alle Gifte so auch das cetrarsaure Natron etwas besser als gleich grosse Winterfrösche. Die tödtliche Dose beträgt im Durchschnitt für erstere 3 mg, für letztere 2,5 mg bei einem Körpergewicht von 30 — 35 g. Die letale Dosis pro Kilo Frosch würde danach etwa **0,08** g betragen. Das Gift tödtet unter Lähmung des Centralnervensystems. Das Herz wird nach dem Tode in halbsystolischer Stellung gefunden und hat meist eine weissliche Farbe. Die Urnieren waren häufig recht blutreich.

b. Bestimmung der tödtlichen Dose für Warmblüter und Allgemeinerscheinungen bei diesen.

Bei der relativ langsamen und schwachen Giftwirkung, welche vom Cetrarin zu erwarten war, schien es mir das Richtigste zu sein, mit intravenösen Versuchen zu beginnen, da bei denselben keine Abscedirung zu befürchten ist und die äusserst geringfügige Wunde bei antiseptischer Behandlung gut heilt. Die Thiere werden bei der Operation so wenig gequält, dass sie gleich danach wieder ganz normal sind.

α. Intravenöse Application.

Versuchsanordnung: Die linke Vena jugularis wird in möglichst kleiner Ausdehnung blosgelegt, oben mittelst eines seidenen Fadens unterbunden und dann in dieselbe unter der Ligatur centralwärts eine Injectionscanüle eingebunden. Zur Injection wird eine 2procent. Lösung von cetrarsaurem Natron benutzt, so dass ein ccm der Lösung 20 mg Cetrarsäure als Natronsalz mit etwas überschüssigem Alkali enthielt. Zur Auflösung von 1,0 Cetrarsäure wurde nämlich stets 0,5 Na_2CO_3 benutzt, obwohl zur Auflösung dieser Menge schon 0,3 Na_2CO_3 ganz genügend sind. Ich hoffte durch den kleinen, an sich unschädlichen Ueberschuss an Alkali einer Ausfällung des Cetrarins im Kreislaufe besser vorzubeugen als dies bisher wohl geschehen ist. Die Lösung wurde stets in gleichen Zeitabständen (nach je 2 bis 3 Minuten) eingespritzt.

Protocoll 27. 23. I. 89. Einer Katze von 2250 g wurde 0,18 cetrars. Natr., d. h. 0,08 cetrars. Natr. pro kg Körpergewicht eingeführt. Versuch beginnt 3 h. 40 m. Nm. Puls 46 pro $^1/_4$ Min.

Inject.	1	um	3 h 55 m.	Puls	44 pro $^1/_4$ Min.
"	2	"	3 " 58 "	"	44 " " "
"	3	"	4 " 1 "	"	43 " " "
"	4	"	4 " 4 "	"	42 " " "
"	5	"	4 " 7 "	"	44 " " "
"	6	"	4 " 10 "	"	36 " " "
"	7	"	4 " 13 "	"	40 " " "
"	8	"	4 " 16 "	"	44 " " "
"	9	"	4 " 19 "	"	42 " " "

Katze losgebunden um 4 h. 25 Min.; 7 h. 30 m. entleert das Thier ziemlich dünne Faeces. Während der Nacht hatte die Katze weder Durchfall noch hat sie erbrochen; Appetit ist jedoch vermindert. Binnen zwei Tagen erholt sie sich vollständig und bleibt am Leben.

Protocoll 28. 24. I. 89. Einem Kaninchen von 2,2 kg wurde 0,36, d. h. pro kg Körpergew. 0,16 cetrars. Natr. intravenös eingeführt. Beginn der Operation 11 h. 55 m. Vm.

Inject.	1	um	12	h.	5	m.	Puls	60	pro	$^1/_4$	Min.	
"	2	"	"	"	8	"	"	52	"	"	"	
"	3	"	"	"	11	"	"	60	"	"	"	
"	4	"	"	"	14	"	"	60	"	"	"	
"	5	"	"	"	17	"	"	52	"	"	"	
"	6	"	"	"	20	"	"	56	"	"	"	
"	7	"	"	"	23	"	"	56	"	"	"	
"	8	"	"	"	26	"	"	50	"	"	"	
"	9	"	"	"	29	"	"	56	"	"	"	
"	10	"	"	"	32	"	"	60	"	"	"	Zuckungen im ganzen Körper.
"	11	"	"	"	35	"	"	60	"	"	"	
"	12	"	"	"	38	"	"	56	"	"	"	
"	13	"	"	"	41	"	"	56	"	"	"	
"	14	"	"	"	44	"	"	60	"	"	"	
"	15	"	"	"	47	"	"	56	"	"	"	
"	16	"	"	"	50	"	"	52	"	"	"	
"	17	"	"	"	53	"	"	60	"	"	"	
"	18	"	"	"	56	"	"	60	"	"	"	

Kaninchen losgebunden 1 h. Vm.; bis 7 h. Abends ist das Thier matt und frisst nicht. Am nächsten Morgen hat es sich scheinbar etwas erholt und am 26. und 27. Vm. ist es wohl matt, doch hat es gefressen. Gegen 3 h. Nm. (27. I.) jedoch wird das Kaninchen schwer krank, fällt auf die Seite und wird fast bewegungslos; von Zeit zu Zeit hat es Krämpfe. Puls sehr schwach. Respiration 80 pro Minute. Temperatur (im Anus) 37,1 ° C. — 6 h. Abends ist das Kaninchen todt. Die Wunde war übrigens ganz schön geheilt.

Autopsie: Kaninchen stark abgemagert; starkes subcutanes Oedem. Bei dem Oeffnen der Bauchhöhle findet sich in derselben eine geringe Menge von heller Flüssigkeit. — Die Harnblase prall gefüllt mit gelber, eiweisshaltiger Flüssigkeit. — Der Dünndarm ist geröthet und reich an flüssigem schleimigen Inhalt. Der Dickdarm enthält einige feste Kothballen. Im Magen etwa 30 stecknadelkopfgrosse hämorrhagische Geschwüre, welche an der grossen Curvatur nach dem Fundus zu sitzen, dieselben sind schwarz und überragen das Niveau der Umgebung, die schwarze Masse ist offenbar Haematin. Beim vorsichtigen Entfernen des fest aufsitzenden schwarzen Belages sieht man ein darunter befindliches Loch, das die Mucosa, Submucosa und sogar die Muscularis durchsetzt; meist lässt sich der Zusammenhang mit einem venösen Gefäss nachweisen, welches in der Tiefe des Loches verläuft. Die hämorrhagischen Geschwüre sind theils stark ausgesprochene, theils erst beginnende. — Die Nieren zeigen den gewöhnlichen Unterschied der Färbung zwischen Mark und Rinde nicht; vielmehr ist die Marksubstanz dunkler als normal und namentlich die Papillen beider Nieren zeigen auffallende rothe Streifungen. — In der Thoraxhöhle ebenfalls etwas gelbliche Flüssigkeit. — Lungen ganz normal. — Im rechten Herzen unter dem Endocard eine kleine Ecchymose.

Ich habe mit Fleiss die Protocolle der zwei ersten Versuche in toto angeführt, um nachzuweisen, dass das cetr. Natr. bei intravenöser Application keine bemerkungswerthen Pulsschwankungen hervorruft. Da auch bei allen ferneren Versuchen dieser Reihe der Puls immer normal blieb, so werde ich bei den folgenden Protocollen die Angaben über denselben weglassen.

Protocoll 29. 25. I. 89. 11 h. 45 m. Vm. Einem Kaninchen von 1,7 kg werden 0,24 cetrars. Natr., d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht intravenös eingeführt. Schon an demselben Abend befindet sich das Kaninchen ziemlich wohl und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 12. II.

Protocoll 30. 29. I. 89. 10 h. Vm. Einem Kaninchen von 1,2 kg wird 0,17 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht intravenös eingeführt. Am Nachmittag ist das Kaninchen ganz munter und bleibt leben.

Aus diesen Versuchen ist zu ersehen, dass Dosen von 0,08 bis 0,14 pro kg Thier ertragen werden, während bei **0,16** der Tod eintritt.

Um den Beweis zu liefern, dass die tödtliche Dose wirklich gerade 0,16 pro kg Körpergewicht beträgt, machte ich noch folgende Versuche.

Protocoll 31. 2. III. 10 h. Vm. Einer Katze von 2,95 kg Körpergewicht wird intravenös binnen 36 Min. 0,484 cetrars. Natr. d. h. 0,16 pro kg applicirt. Sehr bald nach Beginn der Einspritzungen gab sich starke Dyspnöe kund, die bis zum Schlusse der Operation dauerte. Puls 160 pro Minute. Katze losgebunden um 10 h. 50 m.; 10 h. 55 m. erbricht sie, ist sehr müde, frisst nicht. 8 h. Abends ist die Katze noch sehr müde. Um 8 h. Morgens am 3. III. wird sie todt gefunden. Ueber Nacht hatte sie mindestens einmal, vermuthlich sogar zweimal erbrochen.

Autopsie. Der Dickdarm ganz normal. Im Dünndarme von der Bauhin'schen Klappe an nach oben zu die Schleimhaut immer stärker geröthet; in den oberen Theilen besteht sogar eine hämorrhagische Entzündung und in dem Duodenum findet sich blutiger Inhalt. Die Magenschleimhaut sehr stark injicirt. — Marksubstanz der Niere auffallend braun gefärbt. — Im Herzen unter dem Endocard und in der Muskelsubstanz des linken Ventrikels zwei grosse und mehrere kleinere Ecchymosen. Am Bogen der Aorta ist eine etwa 1 qcm grosse Stelle von aussen stark geröthet durch Injection der Vasa vasorum, von innen uneben. und scheinbar atheromatös. — Die Harnblase prall gefüllt und enthält ca. einen Esslöffel eines hellgelben trüben Harns. Mikroskopisch untersucht, zeigt derselbe eine sehr grosse Menge kleinster und grösserer Fetttröpfchen, hie und da einige Sargdeckel-Krystalle von Tripelphosphat und ausserdem sehr viele isolirte völlig erhaltene Samenfäden. Die chemische Untersuchung ergiebt weder Eiweiss noch Zucker.

Die Katze starb 12 bis 16 Stdn. nach intravenöser Application von cetrars. Natr. in einer Dosis von 0,16 pro kg Körpergewicht. Die Wirkung erstreckt sich auf den Dünndarm und Magen, doch kann der Tod dadurch nicht zur Genüge erklärt werden.

Protocoll 32. 3. III. 89. 11 h. Vm. werden einer Katze von 3 kg Körpergewicht intravenös 0,48 cetrars. Natr. [1]) d. h. 0,16 pro kg applicirt. Die Operation dauerte 50 Min. 12 h. M. wird die Katze losgebunden. — 1 h. Nm. erbricht sie zum erstenmal. — 3 h. Nm. Die Katze hat noch einmal erbrochen und Durchfall gehabt. — 8 h. Abends ist sie sehr müde und am 4. III. 8 h. früh wird sie fast bewegungslos gefunden. Pulsfrequenz 140—120 pro Min.; Athmung 15—18 pro Min. Es besteht Lähmung der Motilität und der Sensibilität. — 9 h. 30 m. stirbt die Katze.

Autopsie. Dickdarm ganz normal. Dünndarm von der Bauhin'schen Klappe an nach oben zu stark geröthet. Die Dünndarmschleimhaut ziemlich stark verdickt. Das Duodenum stark gallig verfärbt. Die Magenschleimhaut durchweg stark injicirt; man kann ferner ca. 12 hämorrhagische Geschwüre constatiren; sie sitzen an der grossen Curvatur nach dem Fundus zu und haben einen schwarzen Belag. Auch hier wie beim Protocoll 28 ist die schwarze Masse offenbar Haematin. Auch hier sieht man wie dort beim vorsichtigen Entfernen des schwarzen Belages ein darunter befindliches Loch, das die Mucosa, Submucosa und Muscularis durchsetzt. — Die Marksubstanz der Nieren ist dunkelbraun verfärbt; die Papillen zeigen ausgesprochene rothe Streifung. — Im rechten Herzen unter dem Endocard zwei Ecchymosen. — In der Harnblase befindet sich etwas trüber Harn, der eine Menge Fetttröpfchen und einige Sargdeckel-Krystalle von Tripelphosphat, aber weder Eiweiss noch Zucker enthält. — Lungen ganz normal.

Auch hier starb das Thier an 0,16 Cetrarin pro kg Körpergewicht. Die sichtbare Wirkung des Giftes bezieht sich auf den Dünndarm und den Magen. Diese genügt aber zur Erklärung des Todes nicht. Die Todesursache ist vermuthlich eine allgemeine Lähmung des Rückenmarks und dann des Gehirns, und zwar des Athmungscentrums, denn fast bis zum Tode schlug das Herz ca. 140—120 mal pro Minute scheinbar ungeschwächt und rhythmisch;

[1]) Der Ausdruck cetrars. Natron oder Cetrarin ist in den Protocollen stets so zu verstehen, dass sich die angeführte Dosis auf Cetrarsäure bezieht, welche erst nach dem Abwägen neutralisirt wurde.



was aber die Athmung anbetrifft, so konnte man 10 bis 15 Minuten vor dem Tode bloss 15 bis 18 flache Respirationen in einer Minute zählen. Die Lähmung der Motilität und Sensibilität war sehr auffällig; von Reflexen war nichts mehr wahrzunehmen. Da die Protocolle 31 und 32 fast ganz übereinstimmen, so halte ich mich für berechtigt zu behaupten, dass eine intravenöse Application von **0,16** cetrars. Natron pro 1 kg Körpergewicht bei Katzen tödtlich ist. Der Tod tritt nach 12 bis 16 Std. ein. Die Erscheinungen vor dem Tode sind: Erbrechen, Durchfall, Mattigkeit, Parese und Paralyse der Extremitäten.

Die Autopsie weist immer Veränderungen im Dünndarme und an der Magenschleimhaut nach, und zwar: Röthung und Schwellung der Dünndarm- und Magenschleimhaut, blutigen und galligen Inhalt im oberen Theile des Dünndarms und nicht selten — trotz deutlich alkalischer Reaction der Injectionsflüssigkeit — hämorrhagische Geschwüre, welche die Mucosa, Submucosa und Muscularis der Magenschleimhaut an der grossen Curvatur durchsetzen. — Die Nieren zeigen ihren gewöhnlichen Farbenunterschied zwischen Mark und Rinde nicht, vielmehr ist die Marksubstanz dunkler gefärbt und die Papillen zeigen stark rothe Längsstreifen. — Sonst sind alle Organe normal.

Protocoll 33. 4. III. 4. h. Nm. Einem Kaninchen von 1,3 kg werden intravenös 0,21 cetrars. Natr., d. h. 0,16 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 40 Min. 4 h. 45 m. wird das Kaninchen losgebunden. — 8 h. Abends. Das Kaninchen scheint sehr müde zu sein, frisst nicht, hat keinen Durchfall. — 5. III. früh 8 h. ist das Kaninchen träge; in dem Kasten befindet sich eine grosse Menge von Kothballen. — 4 h. Nm.: Das Kaninchen bekommt Krämpfe, die bald verschwinden, bald wieder mit grosser Gewalt zum Vorschein kommen. — 8 h. Abends: Das Kaninchen scheint sich erholt zu haben, ist ruhig, frisst aber nicht. — 6. III. 8 h. früh wird das Thier todt gefunden.

Autopsie. Subcutanes Oedem. — Dickdarm ganz normal. Der obere Theil des Dünndarms ziemlich stark geröthet, die Schleimhaut verdickt. Die Magenschleimhaut stark injicirt. Hie und da an der grossen Curvatur die schon oben beschriebenen hämorrhagischen Geschwüre, deren Zahl 20 — 30 ausmacht. — Nieren, Lungen, Herz ganz normal. — Die Harnblase enthält etwas trüben Harn, der weder mikroskopisch noch chemisch etwas Abnormes darbietet.

Das Kaninchen starb infolge Vergiftung mittelst intravenöser Application von Cetrarin in Dosen von 0,16 pro kg Körpergewicht. Die sichtbare Wirkung des Giftes erstreckte sich auf den Dünndarm und den Magen. Wir sehen also, dass eine Dosis von **0,16** Cetrarin pro kg Körpergewicht bei intravenöser Application für Kaninchen wie für Katzen tödtlich ist, und zwar ruft das Gift bei beiden Thierspecies an Magen und Darm pathologisch-anatomische Veränderungen hervor, welche den Tod jedoch nicht erklären. Die Todesursache scheint vielmehr auch hier wie bei den Katzen in einer allgemeinen centralen Lähmung zu liegen. Nur scheinen die Kaninchen etwas länger der Wirkung des Giftes widerstehen zu können, da hier der Tod erst nach ungefähr 36 bis 48 Std. eintritt, während die Katzen schon nach 12 bis 16 Std. starben. Dem Tode bei Kaninchen gehen starke Zuckungen und Krämpfe im ganzen Körper voraus.

Protocoll 34. 6. III. 10 h. Vm. werden einer Hündin von 4,4 kg 0,7 Cetrarin d. h. 0,16 pro 1 kg Körpergewicht intravenös applicirt. Der Versuch dauerte $1^{1}/_{2}$ Std. Die Hündin wird losgebunden um 11 h. 45 m. Während der Operation hatte sie viel Harn und Koth und sehr viel Speichel entleert. — 12 h. Die Hündin erbricht heftig. —

12 h. 15 m. hat die Hündin reichlichen Durchfall. — 12 h. 45 m. erbricht sie wieder. — 1 h. Nm. scheint sie sich wieder beruhigt zu haben, hat jedoch bis 3 h. wieder Durchfall. — 8 h. Abends bekommt sie Krämpfe, die ungefähr 10—15 Min. dauern. — 9 h. Abends wieder Krämpfe, die bis zum Tode dauern, der 9 h. 25 m. eintrat.

Autopsie. Dickdarm vollständig leer, aber nicht geröthet. Die Dünndarmschleimhaut verdickt und leicht injicirt. Im oberen Theile des Dünndarms ist sie sehr stark gallig verfärbt und das Dünndarmrohr enthält an dieser Stelle einen blutigen, halb geronnenen Inhalt. Magenschleimhaut sehr stark injicirt, bietet aber das Bild der bekannten hämorrhagischen Geschwüre diesmal nicht. — Marksubstanz der rechten Niere etwas dunkler gefärbt als normal; die der linken zeigt den normalen Unterschied der Farbe zwischen Mark und Rinde. — Lungen oedematös in allen Lappen. — Im Herzen nichts Abnormes.

Die Hündin starb 10 Stunden nach einer intravenösen Application von cetrarsaurem Natron in einer Dose von 0,16 pro kg Körpergewicht. Die sichtbare Wirkung des Giftes bezieht sich wieder auf den Magen und den Darmcanal und muss als haemorrhagische Entzündung bezeichnet werden. Die Todesursache war dieselbe wie immer d. h. allgemeine centrale Lähmung.

Protocoll 35. 7. III. 89. 11 h. Vm. werden einem Hunde von 5,2 kg intravenös 0,84 Cetrarin d. h. 0,16 pro kg Körpergewicht injicirt. Die Operation dauerte 1 Std. 40 Min. Der Hund losgebunden 12 h. 45 m. Während des Versuches entleert der Hund ziemlich viel Speichel, etwas Harn und Koth. — 1 h. erbricht er sehr heftig und hat reichlichen Durchfall. Zum zweiten Mal erbricht er 2 h. Er beruhigt sich dann, frisst aber nicht. — 4 h. Nm. bekommt er heftige Krämpfe, während deren er zum dritten Male erbricht; dem Erbrochenen ist Blut beigemengt. Das Thier beruhigt sich dann aber wieder. Am nächsten Morgen um 8 h. wird der Hund todt gefunden. Der Tod war vermuthlich vor 3—4 Std. eingetreten; die Leiche ist nämlich zwar kalt, jedoch noch nicht ganz starr.

Autopsie. Dickdarm enthält etwas flüssigen Inhalt, ist aber sonst ganz normal; der Dünndarm enthält viel reichlichere Mengen desselben flüssigen, schleimigen Inhalts; seine Schleimhaut ist geröthet und zwar nach oben zu viel intensiver. Im Duodenum befindet sich eine blutige geronnene Masse und die Schleimhaut ist stark gallig verfärbt. Auch die Magenschleimhaut ist gallig verfärbt, stark geröthet und lässt die uns schon bekannten hämorrhagischen Geschwüre erkennen; das unter dem Schorf der Geschwüre befindliche Loch durchsetzt die Mucosa und Submucosa, nicht aber die Muscularis. — Nieren und Lungen normal. — Das rechte Herz enthält unter dem Endocard zwei Ecchymosen. — Harnblase enthält etwas normalen Harn.

Der Hund starb in Folge intravenöser Vergiftung mit Cetrarin in einer Dose von 0,16 pro kg Körpergewicht. Die post mortem sichtbare Wirkung des Giftes erstreckte sich auf Dünndarm und Magen. Die Versuche 34 und 35 liefern uns somit den Beweis, dass auch für Hunde die Dosis von **0,16** Cetrarin pro kg Körpergewicht bei intravenöser Application tödtlich ist. Die Hunde sterben binnen 10 bis 16 Stunden unter heftigen Krämpfen, nachdem sie 2 bis 3 mal erbrochen haben. Das Gift schädigt vor allen Dingen auch bei ihnen den Magendarmtractus. Was die anderen Organe anbetrifft, so sind sie, wie auch bei Katzen und Kaninchen, unter Umständen wohl nicht ganz normal; doch kann man darüber nach makroskopischer Untersuchung nichts Sicheres aussagen.

Wenn wir die Ergebnisse sämmtlicher an Warmblütern ausgeführten Versuche resumiren, so ergiebt sich Folgendes:

1) Kaltblüter sind gegen Cetrarin empfindlicher als Warmblüter, indem bei Fröschen schon weniger als **0,10** pro kg subcutan eingespritzt tödtlich wirkt, während bei Warmblütern diese Dose selbst vom Blute aus überstanden wird.

2) Eine Dosis von **0,16** Cetrarsäure als Natronsalz pro kg Körpergewicht intravenös applicirt, ist für Katzen, Hunde und Kaninchen tödtlich.

3) Der Tod tritt bei Kaninchen, Hunden und vermuthlich auch bei Katzen unter heftigen Krämpfen ein.

4) Nach der Injection stellt sich bei Katzen, Hunden und Kaninchen starker Durchfall, bei Katzen und Hunden auch Erbrechen ein.

5) Das Gift irritirt vor allen Dingen den Magendarmtractus, obwohl es ja gar nicht direct in diesen eingeführt wurde.

6) Die Todesursache ist vermuthlich allgemeine centrale Lähmung.

Es wäre wohl sehr wünschenswerth, die Genese der Geschwüre, die man nach einer intravenösen Application von Cetrarin im Magen der Thiere öfters findet, vom pathologisch - anatomischen Standpunkte aus genauer festzustellen, d. h. zu beweisen, ob es sich hier etwa um Embolie resp. Thrombose durch die in den Gefässen des sauer reagirenden Organs unlöslich gewordene Cetrarsäure handelt, oder ob das Gift hier wie z. B. das Morphin zur Ausscheidung kommt und dabei die Schleimhaut entzündlich reizt resp. sogar stellenweise abtödtet. Leider kann ich bis jetzt darüber nichts Sicheres aussagen. Nur so viel steht fest, dass bei fast keinem meiner oben angeführten Versuche eine Eiterung der Wunden an der Applicationsstelle stattfand, so dass mir bacterielle Processe bei der Entstehung der Geschwüre ausgeschlossen scheinen.

Um mich jetzt zu überzeugen, dass eine intravenöse Application von 0,14 cetrarsaurem Natron wirklich nie den Tod bei Thieren hervorruft, wie es nach dem Protocolle 29 und 30 zu erwarten ist, stellte ich noch folgende Reihe von Versuchen an.

Protocoll 36. 12. III. 11 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,6 kg intravenös 0,23 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 35 Min.; 11 h. 40 m. wird das Kaninchen losgebunden und ist zunächst sehr träge und matt. Am Nachmittag 3 h. ist es noch träge und frisst nicht. 7 h. Abends beginnt es aber wieder zu fressen; am 13. III. 8 h. Vm. scheint es sich erholt zu haben. Es wird beobachtet bis zum 23. III. und ist bis zu dieser Zeit ganz normal.

Protocoll 37. 14. III. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg intravenös 0,18 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 30 Min.; 9 h. 30 m. wird das Kaninchen losgebunden, ist aber sehr träge und matt. Dieser Zustand schwindet jedoch rasch; zu fressen beginnt es 6 h. und ist um 8 h. ganz normal. Es bleibt am Leben. Es wird beobachtet bis zum 25. III.

Die Protocolle 29, 30, 36 und 37 berechtigen uns zu dem Schlusse, dass die intravenöse Application von **0,14** Cetrarin pro kg Körpergewicht bei Kaninchen nicht nur nicht als tödtlich zu bezeichnen ist, sondern dass danach kaum ernstliche Erkrankungssymptome auftreten, nämlich nur eine kurzdauernde Trägheit und Mattigkeit.

Protocoll 38. 18. III. 9 h Vm. werden einer Katze von 3,4 kg 0,48 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht intravenös applicirt. Die Operation dauerte 60 Min.; 10 h. 5 m. wird die Katze losgebunden. Während des Versuches hatte sie Harn, Koth und Speichel entleert. — 10 h. 35 m. erbricht sie heftig und hat reichlichen Durchfall. 12 h. wiederholen sich dieselben Erscheinungen. Die Katze ist

müde, frisst nicht. Gegen Abend beruhigt sie sich, frisst aber nicht. In der Nacht hat sie zum dritten Mal Durchfall. Den 18. III. 8 h. Vm. ist sie etwas munterer und frisst ein wenig. Gegen Abend am 19. III. scheint sie sich ganz erholt zu haben, obwohl sie noch Mittags Durchfall hatte. Sie bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 30. III.

Protocoll 39. 19. III. 9 h. Vm. werden einer Katze von 3,2 kg 0,45 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht intravenös applicirt. Die Operation dauerte 1 Stunde. 10 h. 5 m. wird die Katze losgebunden. Während des Versuches hatte sie Speichel und Harn entleert. — 10 h. 30 m. erbricht sie und hat Durchfall. — 11 h. 30 m. bekommt sie allgemeine Krämpfe und erbricht wieder. — 4 h. Nm. hat sie zum zweiten Mal Durchfall. Gegen Abend trinkt sie Milch und am 20. III. frisst sie schon wieder ziemlich gerne. Sie erholt sich vollkommen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 1. IV.

Protocoll 40. 20. III. 9 h. Vm. werden einer Katze von 3 kg intravenös 0.42 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht applicirt. Der Versuch dauerte 1 Std.; 10 h. wird die Katze losgebunden. Während des Versuches hatte sie Harn, Koth und Speichel gelassen. — 10 h. 30 m. erbricht sie sehr heftig und hat Durchfall. Derselbe wiederholt sich gegen 3 h. Nm. Gegen Abend säuft sie bereits Milch und den 21. III. scheint sie sich schon ganz erholt zu haben. Sie bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 1. IV.

Die Protocolle 38, 39 und 40 zeigen uns, dass auch für Katzen die intravenöse Application von Cetrarin in einer Dosis von **0,14** pro kg Körpergewicht nicht als tödtlich bezeichnet werden kann. Es kommen danach aber wohl Durchfall, Erbrechen und, wie aus dem Protocoll 39 ersichtlich ist, auch Krämpfe vor. Doch verschwinden diese krankhaften Erscheinungen nach 24—36 Std. ganz, und die Katzen erholen sich vollkommen.

Protocoll 41. 23. III. 9 h. Vm. werden einem Hunde von 3,5 kg intravenös 0,5 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauert 70 Min. Während derselben lässt der Hund Koth. — 10 h. 40 m. erbricht er und bekommt leichte Krämpfe, die bald wieder verschwinden. Dafür gesellt sich zum Erbrechen jetzt auch Durchfall. Mittags ist der Hund sehr müde. Gegen Abend wiederholt sich das Erbrechen. Am Morgen des 23. III. frisst der Hund aber bereits wieder und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 2. IV.

Protocoll 42. 24. III. 9 h. Vm. werden einem Hunde von 3,2 kg intravenös 0,45 cetrars. Natr. d. h. 0,14 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauert 1 Std. 10 h. wird der Hund losgebunden. Während des Versuches wurden Harn, Koth und viel Speichel entleert. — 10 h. 30 m. erbricht der Hund heftig unter Krämpfen und hat Durchfall. Der Durchfall und das Erbrechen wiederholen sich gegen 12 h. — 3 h. ist der Hund sehr matt. Bis gegen Abend erholt sich das Thier etwas. Am Morgen des 25. III. frisst es wieder und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 3. IV.

Protocolle 41 und 42 liefern uns auch für Hunde den Beweis, welchen wir für Katzen und Kaninchen bereits geliefert haben: intravenöse Application von **0,14** Cetrarin pro kg Körpergewicht ist auch bei Hunden nicht tödtlich. Wohl aber ruft dieselbe wie bei den Katzen Erbrechen und Durchfall hervor, wozu sich oft leichte Krämpfe gesellen. Bei Kaninchen ist von allen diesen Erscheinungen nichts wahrnehmbar. Aber auch bei Hunden kommt nach 24—36 Std. eine vollkommene Erholung zu Stande.

Es musste jetzt von Interesse sein, Dosen zu versuchen, welche zwischen 0,14 und 0,16 pro kg Thier liegen. Bei diesen müssen vermuthlich die schwersten Erscheinungen zur Beobachtung kommen, welche überhaupt, ohne die Thiere zu tödten, auftreten können.

Protocoll 43. 26. III. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg intravenös 0,21 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 35 Min.; 9 h. 40 m. wird das Kaninchen losgebunden. Bis gegen Abend ist

es sehr apathisch und frisst nicht. 8 h. Abends scheint es sich etwas erholt zu haben und beginnt zu fressen; es bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 4. IV.

Protocoll 44. 4. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,5 kg intravenös 0,23 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 35 Min.; 9 h. 40 m. Kaninchen losgebunden. Das Thier ist den ganzen Tag über krank. Den 5. IV. scheint es sich zwar erholt zu haben, frisst gerne und ist munter; doch am 7. IV. wird es um 8 h. Morgens fast reactionslos vorgefunden; dabei bestehen von Zeit zu Zeit Zuckungen im ganzen Körper. — Puls kaum fühlbar. Temperatur im Anus 36,8 ° C. Respiration 74 pro Minute. Gegen 10 h. Vm. erfolgt der Tod.

Autopsie. Leichte Röthung der Magenschleimhaut; Dünndarmschleimhaut verdickt und etwas injicirt. Sonst sind alle Organe normal.

Protocoll 45. 7. IV. 11 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg intravenös 0,20 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 30 Min.; 11 h. 35 m. wird das Thier losgebunden und ist zunächst ziemlich matt. Aber schon gegen 4 h. Nm. frisst es. Die Erholung geht vorwärts, und das Thier bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 14. IV.

Protocoll 46. 14. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg intravenös 0,21 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 35 Min.; gleich danach die gewöhnliche Mattigkeit. Gegen Abend beginnt das Kaninchen zu fressen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 21. IV.

Von vier Versuchen an Kaninchen mit **0,15** pro kg Körpergewicht verlief also nur einer letal; in den übrigen drei waren die Symptome, trotzdem die Dosis eine beinahe tödtliche war, auffallend gering. Nicht einmal Durchfall wurde beobachtet.

Protocoll 47. 27. III. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,8 kg intravenös 0,42 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte eine Stunde; 10 h. wird die Katze losgebunden und macht einen schwer kranken Eindruck. — 10 h 20 m. erbricht sie. — 10 h. 35 m. hat sie Durchfall und ist sehr matt. — Bis gegen 3 h. Nm. hat sie wieder erbrochen und Durchfall gehabt. Abends Besserung; sie bleibt leben.

Protocoll 48. 2. IV. 9 h. Vm. werden einer Katze von 3,1 kg intravenös 0,47 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 70 Min.; 10 h. 15 m. wird die Katze losgebunden. — 10 h. 30 m. erbricht sie unter ziemlich starken Krämpfen und hat Durchfall. In den Pausen zwischen den Krämpfen liegt sie matt auf der Seite. Die Krampfanfälle wiederholen sich gegen 3 h. Nm. Den 3. IV. säuft sie zum ersten Mal wieder etwas Milch. Seit dieser Zeit geht die Erholung vorwärts und sie bleibt leben. Beobachtet bis zum 8. IV.

Protocoll 49. 3. IV. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,9 kg intravenös 0,44 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte eine Stunde; 10 h. 5 m. wird die Katze losgebunden und ist augenscheinlich krank. — 10 h. 25 m. erbricht sie zum ersten und 11 h. 18 m. zum zweiten Mal. Das Erbrechen wird von Krämpfen begleitet. — 10 h. 40 m. hat sie Durchfall. Derselbe wiederholt sich gegen 3 h. Sie frisst nichts und ist noch bis zum Abend matt. Doch gegen 10 h. Morgens am 9. IV. beginnt sie zu fressen, wird munterer und erholt sich bald vollkommen. Beobachtet bis zum 16. IV.

Aus diesen drei Versuchen ersehen wir, dass die Dosis von **0,15** pro kg, intravenös bei Katzen applicirt, zwar sehr schwere Erscheinungen macht, aber noch keinen letalen Ausgang verursacht.

Protocoll 50. 3. IV. 9 h. Vm. werden einer Hündin von 3,5 kg intravenös 0,52 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 70 Min.; 10 h. 15 m. wird die Hündin losgebunden und legt sich sofort still in einen Winkel. Nach 15 Min. erbricht sie zum ersten Mal unter heftigen Krämpfen und hat Durchfall. Dasselbe geschieht nach 30 Min. wieder. Das Thier, welches sonst sehr lebhaft war, bleibt den Tag über still in der Ecke liegen und reagirt auf nichts; auch frisst es nicht 2 Tage lang. Den 5. IV. Morgens frisst es endlich etwas Fleisch und Milch, wird von da ab munterer und erholt sich vollkommen. Beobachtet bis zum 9. IV.

Protocoll 51. 9. IV. 10 h. Vm. werden einem kleinen Hunde von 3 kg intravenös 0,45 cetrars. Natr. d. h. 0,15 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte eine Stunde. Während derselben lässt das Thier viel Koth. Der Hund wird losgebunden um 10 h. 8 m. — 10 h. 20 m. erbricht er unter heftigen allgemeinen Krämpfen. — 10 h. 40 m. hat er Durchfall und erbricht wieder. Er frisst nicht bis zum 10. IV. gegen Abend und ist bis dahin matt und theilnahmlos. Dann beginnt er zu fressen, erholt sich und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 15. IV.

Die neun letzten Versuche führen zu dem Schlusse, dass intravenöse Application von **0,15** Cetrarin pro kg Körpergewicht bei Kaninchen, Katzen und Hunden meist noch nicht tödtlich wirkt; wohl aber ruft diese Dosis ernstliche Erkrankungen der genannten Thiere hervor, welche bei Hunden am stärksten, bei Kaninchen am schwächsten ausgesprochen sind. Unser oben ausgesprochener Satz, dass **0,16** die kleinste tödtliche Dosis für alle drei Thierspecies ist, ist also richtig.

β. Subcutane Application.

Versuchsanordnung. Die zur Injection des Giftes bestimmte Stelle der Haut des Versuchsthieres wurde geschoren und mit Sublimat gewaschen. Die Spritze und die Nadel wurden einige Mal mit Carbolwasser ausgespritzt. Die Lösung wurde ebenso wie früher vorbereitet, d. h. 1,0 Cetrarsäure wurde in 50,0 Aq. dest. unter Zusatz von 0,5 Na_2CO_3 gelöst.

Protocoll 56. 17. IV. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,5 kg subcutan 0,4 Cetrarin d. h. 0,16 pro kg Körpergewicht applicirt. Schon am Nachmittag erholt sich die Katze und bleibt am Leben. Die Symptome bestanden überhaupt nur in geringer Mattigkeit und Unlust zum Fressen.

Protocoll 57. 19. IV. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,3 kg subcutan 0,46 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte ungefähr 30 Minuten. Der Puls schwankte dabei und danach zwischen 192 und 208 pro Minute. Katze losgebunden 9 h. 40 m. Sie fühlt sich sehr müde, will nicht fressen. — 10 h. 15 m. erbricht sie heftig und hat copiösen Durchfall. Derselbe wiederholt sich gegen 7 h. Abends. Am 20. IV. 8 h. Morgens ist die Katze sehr müde und frisst absolut nichts. Gegen 3 h. Nm. wird sie todt gefunden.

Die Autopsie wies nichts Abnormes nach; Magen- und Dünndarmschleimhaut nur leicht geröthet. Die Injectionsstelle war kaum injicirt.

Protocoll 58. 29. VIII. 4 h. Nm. werden einer Katze von 2,4 kg subcutan 0,48 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht applicirt. Der Puls schwankte danach zwischen 168 und 180 pro Min. Die Operation dauerte ungefähr 35 Min.; die Katze losgebunden 4 h. 40 m. Sie ist sehr müde, lässt sehr viel Harn, hat Durchfall und erbricht. Davon scheint sie sich gegen Abend erholt zu haben. Doch am Morgen des 23. VIII. frisst sie nicht, ist träge und stirbt gegen 4 h. Nm. Dem Tode gingen die uns bereits bekannten Lähmungserscheinungen voran, d. h. Aufhebung der Motilität und Sensibilität und allmähliche Lähmung des Athmungscentrums.

Die Autopsie weist auch hier wie im vorigen Versuche nichts Abnormes nach. Dickdarm ganz leer, Dünndarm enthält ein wenig einer dicken schleimigen Masse.

Protocoll 59. 21. IV. 6 h. Nm. werden einer Katze von 2,3 kg subcutan 0,41 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht applicirt. Der Puls war während des Versuches ganz normal. Die Operation dauerte 30 Min. — 6 h. 40 m. wird die Katze losgebunden. Sie erbricht gegen 7 h. Abends. Am nächsten Morgen wird im Käfig viel Koth gefunden, da während der Nacht die Katze Durchfall gehabt hat. Den 22. IV. erholt sich die Katze und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 27. V.

Protocoll 60. 23. IV. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,3 kg subcutan 0,41 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte ungefähr 40 Minuten. — 9 h. 45 m. wird die Katze losgebunden. — 10 h. 10 m.

erbricht sie und hat Durchfall. Sie frisst und säuft nichts. Gegen 12 h. Mittags erbricht sie zum zweiten Mal und gegen Abend hat sie zum zweiten Mal Durchfall. Sie erholt sich am 24. IV. und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 28. IV.

Man kann aus diesen Versuchen ersehen, dass das Cetrarin für Katzen in einer Dosis von **0,20** pro kg Körpergewicht bei subcutaner Application tödtlich, in der Dosis von 0,18 aber noch nicht tödtlich ist. Ob dies auch für Kaninchen und Hunde richtig ist, sollen die folgenden Versuche zeigen.

Protocoll 61. 22. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg 0,28 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht subcutan injicirt. Die Operation dauerte ungefähr 20 Minuten. Puls bleibt normal. Kaninchen losgebunden 9 h. 25 m. Es ist sehr müde, frisst nicht, entleert viel Koth und stirbt unter Krämpfen am 23. IV. gegen 7 h. Abend.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes. Injectionsstelle kaum wiederzufinden.

Protocoll 62. 24. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg subcutan 0,26 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht applicirt. Puls schwankt zwischen 192 und 208. Die Operation dauerte ungefähr $^1/_4$ Stunde. — 9 h. 20 m. das Kaninchen losgebunden. Es fühlt sich sehr müde, frisst nichts, hat gegen 11 h. starken Durchfall und erholt sich nicht wieder. Es wird am Morgen des 26. IV. todt gefunden.

Die Autopsie weist auch hier nichts Abnormes auf.

Protocoll 63. 25. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg subcutan 0,25 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht applicirt. Puls bleibt normal. Die Operation dauerte 30 Min. — 9 h. 40 m. wird das Kaninchen losgebunden. Es ist sehr müde, doch erholt es sich bald und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 2. V.

Protocoll 64. 28. IV. 9 h Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg subcutan 0,24 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht applicirt. Puls bleibt normal. Die Operation dauerte ungefähr $^1/_4$ Stunde. — 9 h. 20 m. das Kaninchen losgebunden. — Gegen 10 h. hat es Durchfall und frisst den ganzen Tag nicht. Am 29. IV. erholt es sich und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 6. V.

Wir sehen also, dass auch für Kaninchen dieselben Angaben gelten, welche wir für die Katzen gemacht haben: subcutane Application von **0,20** pro kg Thier wirkt tödtlich, die von 0,18 aber nicht; allerdings wird letztere Dosis von Katzen viel schwerer als von Kaninchen vertragen.

Protocoll 65. 26. IV. 9 h. Vm. werden einer kleinen Hündin von 2,5 kg subcutan 0,5 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 40 Min. Während derselben lässt die Hündin viel Harn und Koth. Puls ist und bleibt ziemlich normal, 180—200 pro Min. — 9 h. 45 m. wird die Hündin losgebunden. — 9 h. 49 m. erbricht sie heftig und hat reichlichen Durchfall. Dasselbe wiederholt sich gegen 11 h., indem die Hündin diesmal auch Krämpfe bekommt. Sie frisst und säuft den Tag über absolut nichts. Bis 12 h. ist sie sehr unruhig, später wird sie sehr müde. Gegen Abend liegt sie fast bewegungslos, athmet kurz und schnell. Am Morgen wird sie todt gefunden.

Autopsie: Leichte Röthung des oberen Theiles des Dünndarms und etwas stärkere Röthung der Magenschleimhaut. Dickdarm normal, doch fast ganz leer. — Nieren zeigen den normalen Farbenunterschied. — Herz normal. Lungen in allen Lappen ödematös.

Protocoll 66. 27. IV. 10 h. Vm. werden einem kleinen Hunde von 2,65 kg subcutan 0,53 cetrars. Natr. d. h. 0,2 pro kg Körpergewicht applicirt. Puls bleibt normal. Der Hund lässt während der Operation, die ungefähr eine halbe Stunde dauerte, viel Harn. — 10 h. 40 m. wird der Hund losgebunden. Sofort erbricht er und hat starken Durchfall. Das Erbrechen tritt unter heftigen Krämpfen gegen 11 h. von Neuem auf. Um 12 h. hat der Hund wieder Durchfall. Am Nachmittag ist er sehr müde und frisst absolut nichts. Die Krämpfe wiederholen sich noch einmal gegen 6 h. Abends. Um 8 h. ist das Thier bereits paretisch und am Morgen des 28. IV. wird es todt gefunden.

Autopsie: Dickdarm normal, enthält nur wenig Koth. Dünndarmschleimhaut schwach, Magenschleimhaut stark geröthet. — Nieren, Herz normal. Lungen ödematös.

Protocoll 67. 26. IV. 12 h. M. werden einem kleinen Hunde von 3 kg 0,54 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht subcutan applicirt. Die Operation dauerte 45 Min. Während derselben war der Puls ganz normal; der Hund liess viel Harn und Koth. 12 h. 50 m. wird der Hund losgebunden. — 12 h. 10 m. erbricht er heftig und hat Krämpfe. — Gegen 1 h. bekommt er sehr starken Durchfall. Am 27. IV. ist er sehr träge. Bis zum 28. IV. frisst er nicht. Am Morgen des 28. IV. beginnt er zu fressen, säuft Milch und Wasser mit Begierde und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 1. V.

Protocoll 68. 29. IV. 8 h. Vm. werden einem kleinen Hunde von 2,4 kg subcutan 0,43 cetrars. Natr. d. h. 0,18 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation, während der nichts Abnormes vorgekommen war, dauerte ungefähr 40 Minuten. 8 h. 45 m. wird der Hund losgebunden. — Um 10 h. und um 11 h. 30 m. erbricht er heftig unter starken Krämpfen. Durchfall hatte er nur gegen 12 h. zum ersten und um 3 h. Nm. zum zweiten Male. Am Abend liegt das Thier theilnahmlos, aber ohne Krämpfe und Durchfall in der Ecke. Nahrung wird verweigert. Auch am folgenden Tage frisst der Hund gar nichts, säuft aber mit Begierde Wasser und weniger gern Milch. Den 30. IV. erholt er sich und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 6. V.

Die früher angeführten Angaben gelten also in gleicher Weise für Hunde wie für Katzen und Kaninchen; auch bei Hunden ist die subcutane Application von **0,20** cetrars. Natr. pro kg Körpergewicht tödtlich, während die Dosis 0,18 pro kg ertragen wird. Die Erkrankungserscheinungen sind dieselben wie bei Katzen: Erbrechen, Durchfall, Krämpfe, nur verfallen die Hunde der Erkrankung viel intensiver als die Katzen und Kaninchen.

Es bleibt noch übrig nachzuweisen, wie die Dosis 0,19 pro kg Körpergewicht, subcutan applicirt, wirkt.

Protocoll 69. 30. IV. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg subcutan 0,25 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 1/4 Stunde. 9 h. 20 m. wird das Kaninchen losgebunden und ist 6 Stunden lang auffallend still und fressunlustig. Gegen Abend erholt es sich etwas, beginnt zu fressen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 4. V.

Protocoll 70. 30. IV. 12 h. M. werden einem Kaninchen von 1,6 kg subcutan 0,2 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte ungefähr 25 Minuten. Während derselben lässt das Kaninchen viel Harn und festen Koth. Puls bleibt ganz normal. 12 h. 30 m. wird das Thier losgebunden. Gegen 2 h. 30 m. Nm. werden im Käfig viele Kothballen gefunden, welche auf vermehrten Stuhlgang hinweisen. Das Kaninchen beginnt gegen Abend zu fressen und erholt sich vollständig. Beobachtet bis zum 1. V.

Protocoll 71. 1. V. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg subcutan 0,27 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte ungefähr 30 Min. — 9 h. 30 m. wird das Thier losgebunden und in den Käfig gebracht, wo es sofort viel Koth entleert. Das Kaninchen ist schläfrig und frisst gar nicht bis gegen Abend; dann beginnt es frisches Gras zu fressen und sich zu erholen. Am 2. V. völlige Euphorie. Beobachtet bis zum 6. V.

Wir sehen also, dass für Kaninchen die subcutane Application von **0,19** cetrars. Natrons pro kg Körpergewicht noch nicht tödtlich ist.

Protocoll 72. 2. V. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,2 kg 0,42 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht subcutan applicirt. Die Operation dauerte ungefähr eine halbe Stunde. Die Katze lässt dabei Harn. — 9 h. 35 m. wird sie losgebunden. — Sofort nachdem sie in den Käfig gebracht worden ist, erbricht sie heftig und hat Durchfall. Zum zweiten Mal hat sie Durchfall gegen 11 h. — Gegen 11 h. 30 m. erbricht sie wieder unter heftigen Krämpfen, die aber bald ganz vorübergehen.

Bis gegen 3 h. Nm. ist sie sehr müde. Gegen 6 h. Abends wird sie munterer und säuft etwas Milch. Am Morgen des 3. V. säuft sie begierig Milch und frisst etwas Fleisch. Sie erholt sich vollkommen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 9. V.

Protocoll 73. 2. V. 6 h. Nm. werden einer Katze von 2,1 kg subcutan 0,4 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 40 Minuten. — 6 h. 45 m. wird die Katze losgebunden, bekommt Durchfall und erbricht. Dasselbe wiederholt sich gegen 7 h. 30 m. Während der Nacht hat die Katze weder Erbrechen, noch Durchfall, ist am Morgen des 3. V. aber noch sehr träge. Sie erholt sich ziemlich langsam, erst am Abend des 4. V. beginnt sie zu saufen und zu fressen. Doch erholt sie sich vollkommen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 7. V.

Protocoll 74. 3. V. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,4 kg subcutan 0,46 d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte ungefähr 1/2 Stunde. Während der Operation lässt die Katze sehr viel Harn und Koth. Puls schwankt zwischen 180—200. — 9 h. 40 m. wird die Katze losgebunden und in den Käfig gebracht. Nach 10 Min. hat sie starken Durchfall und erbricht heftig. 10 h. 30 m. erbricht sie zum zweiten Mal unter ziemlich starken Krämpfen, die etwa 10 Min. dauern. — 11 h. Vm. hat sie zum zweiten Mal starken Durchfall. Gegen 12 h. erbricht sie zum dritten Mal unter Krämpfen, die etwa 15—20 Minuten dauern. Dann liegt sie fast bewegungslos ungefähr 3 Stunden lang am Boden; Athmung sehr frequent, aber flach. Am Abend fängt sie an sich wieder zu bewegen, ist aber noch am 4. V. sehr matt. Binnen 2 Tagen frisst sie fast gar nichts. Doch seit dem 5. V. beginnt die Katze sich allmählich zu erholen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 9. V.

Protocoll 75. 23. VIII. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,9 kg 0,55 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Katze erträgt die Operation verhältnissmässig ziemlich leicht. Nachdem sie um 9 h. 40 m. losgebunden und in den Käfig gebracht worden war, hat sie nur einmal erbrochen gegen 11 h. Vm. Auch hatte sie in derselben Zeit zum ersten Mal einen reichlichen Stuhl. Zum zweiten Mal hatte die Katze Durchfall gegen 2 h. 30 m. Nm.; Erbrechen aber gesellte sich nicht mehr hinzu. Gegen Abend beginnt die Katze sich zu erholen, so dass sie schon am Morgen des 24. VIII. Milch säuft und Fleisch frisst. Sie erholt sich vollkommen und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 28. V.

Also auch für Katzen gilt dieselbe Angabe, welche ich für Kaninchen gemacht habe, nämlich dass **0,19** Cetrarin pro kg Körpergewicht subcutan applicirt noch eben ertragen wird.

Protocoll 76. 4. V. 9 h. Vm. werden einem Hunde von 2,6 kg subcutan 0,5 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation, während welcher der Hund Koth und viel Harn liess, dauerte 40 Minuten. — 9 h. 45 m. wird der Hund losgebunden. — 9 h. 55 m. erbricht er zum ersten Mal und hat reichlichen Durchfall. — 10 h. 30 m. wiederholt sich das Erbrechen unter heftigen Krämpfen und 12 h. 10 m. tritt zum dritten Male Erbrechen, und zwar von Durchfall und Krämpfen stärkster Art begleitet, ein. Die Krämpfe dauern jetzt etwa 15—20 Minuten. Der Hund ist danach ganz müde, liegt fast bewegungslos auf der Seite. In den folgenden Stunden zuckt es im ganzen Körper von Zeit zu Zeit. Gegen 3 h. Nm. wiederholen sich die intensiven Krämpfe. Der Hund frisst und säuft nicht nur in den nächsten Stunden nichts, sondern scheint überhaupt völlig benommen zu sein. Gegen 8 h. Abends liegt er ganz bewegungslos; die Temperatur ist auf 36° C. gesunken; die Athmung ist sichtbar abgeflacht; Puls 164 pro Minute. Am Morgen des 5. V. wird der Hund todt gefunden.

Autopsie: Dickdarm ganz leer. Dünndarm enthält dicke, schleimige Massen in geringer Menge. Die Dünndarm- und Magenschleimhaut ganz normal. Auch sonst alle Organe normal. Die Lungen stark ödematös.

Protocoll 77. 5. V. 10 h. Vm. werden einer kleinen Hündin von 2,4 kg subcutan 0,46 cetrars. Natr. d. h. 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte 25 Minuten. 10 h. 35 m. wird die Hündin losgebunden. Nach 20 Minuten erbricht sie zum ersten und 11 h. 50 m. zum zweiten Mal unter starken Krämpfen. Das Erbrechen wird beim zweiten Male von Durchfall begleitet, der sich gegen 1 h. Nm. wiederholt. Am Morgen des 6. V. beginnt die Hündin zu fressen, erholt sich und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 10. V.

Protocoll 78. 7. V. 9 h. Vm. werden einem Hunde von 4,6 kg subcutan 0,87 cetrars. Natr. d. h. beinahe 0,19 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation

dauerte 4 Minuten. Puls bleibt normal. 9 h. 50 m. wird der Hund losgebunden. Nach zweimaligem Erbrechen unter heftigen Krämpfen und zweimaligem Durchfall erholt sich der Hund. Den 8. V. gegen Mittag frisst er wieder Fleisch und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 14. V.

Wir sehen also, dass bei Hunden schon die Dosis von **0,19** Cetrarin pro kg Körpergewicht, subcutan applicirt, den Tod unter Umständen hervorrufen kann. Da wir jedoch bei drei Versuchen nur einen tödtlichen Erfolg gehabt haben, so können wir auch für Hunde die subcutane Application von 0,19 pro kg nicht als absolut tödtlich bezeichnen. Es soll nur hier hervorgehoben werden, dass diese Dosis den Hunden viel mehr schadet als den Katzen und Kaninchen.

Aus den 23 oben angeführten Versuchen können wir folgende Schlüsse ziehen:

1) Die subcutane Application von 0,18 Cetrarsäure als Natronsalz ist für Kaninchen, Katzen und Hunde nicht tödtlich, während bei intravenöser Einverleibung schon 0,16 letal wirkt.

2) Eine absolut tödtliche Dosis bei subcutaner Application ist für Hunde, Katzen und Kaninchen erst 0,2 pro kg Körpergewicht.

3) 0,19 Cetrarin pro kg Körpergewicht subcutan applicirt wird von Katzen und Kaninchen noch eben ertragen, während für Hunde unter Umständen diese Dose bereits tödtlich wirken kann.

4) Nach subcutaner Application von 0,2 Cetrarin pro kg Körpergewicht tritt bei allen Thierarten der Tod höchstens nach 48 Stunden ein.

5) Die Erkrankungserscheinungen nach subcutaner Application von 0,18 — 0,20 Cetrarin pro kg Körpergewicht bestehen in Durchfall (Kaninchen, Katzen, Hunde), Erbrechen (Hunde, Katzen) und Krämpfen (Hunde, Katzen).

6) Am schwersten erkranken unter allen Umständen d. h. bei jeder Dosis und bei beiden Applicationsmethoden die Hunde; dann folgen die Katzen, und am besten wird das Gift von den Kaninchen ertragen.

7) Während bei Kaltblütern gleich Lähmungserscheinungen eintreten, werden bei fleischfressenden Warmblütern Reizungserscheinungen von Seiten des Nervensystems nie vermisst; die pflanzenfressenden Warmblüter verhalten sich ähnlich wie Frösche.

γ. Stomachale Application.

Es wäre jetzt wohl wünschenswerth, eine ebenso vollständige Versuchsreihe über die toxische Wirkung des Cetrarins bei Einführung in den Magen folgen zu lassen; jedoch muss ich darauf verzichten, denn bei Dosen bis zu 0,20 pro kg Thier trat bei allen drei Thierarten überhaupt nichts von Vergiftungserscheinungen auf und bei bedeutend grösseren erfolgte bei Katzen und Hunden meist nur das heftigste Erbrechen. Man kann daher wohl behaupten, dass das Cetrarin in Dosen, welche vom Blute und vom subcutanen Gewebe aus sicher tödtlich wirken, vom Magen aus gut vertragen wird. Ich komme auf derartige Versuche mit Application per os unten noch mehrfach zurück.

Da bei allen drei Methoden der Einverleibung Magendarmsymptome auftraten, so scheint es mir das Richtigste, hier zu Versuchen über die Einwirkung unseres Mittels auf den freigelegten Magendarmcanal überzugehen.

2. Versuche am freigelegten Magendarmcanal.

Versuchsanordnung. Die V. jugularis sinistra wird blossgelegt und in dieselbe centralwärts eine Injectionscanüle eingebunden. Tracheotomie. Leichte Curarisation. Künstliche Respiration. Dann wird die Bauchhöhle eröffnet und das Thier in einen doppelwandigen Kasten mit Glasdeckel, dessen Temperatur auf ca. 38° C. eingestellt ist, und der mit Wasserdampf gesättigt ist, gebracht. Im Wärmekasten werden die Därme aus der Bauchhöhle vorgezogen und auf mit warmer 0,75procentiger Kochsalzlösung befeuchtetem Filtrirpapier ausgebreitet. Man sieht auf solche Weise den ganzen Magendarmtractus durch den Deckel. Zahlreiche Versuche unseres Institutes haben ergeben, dass diese Methode der Beobachtung viel brauchbarer ist als die mit Einsenkung des ganzen Thieres in ein Kochsalzbad.

Protocoll 79. 8. III. 10 h. Vm. Katze von 3 kg Körpergewicht. Das Cetrarin wird in die Jugularvene injicirt. Die Pulszahlen beziehen sich auf ganze Minuten. Thier ist leicht curarisirt. Der Magen ist schwach gefüllt.

Zeit.	Cetrarin.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 15 m.		136	In den Wärmekasten gebracht.
„ 30 „		136	Binnen der ersten Viertelstunde ist der Puls regelmässig. Der Darm etwas livid, liegt ganz ruhig. Pulsation am Darm kaum wahrnehmbar. Mässige ganz normale peristaltische Bewegungen sind sichtbar.
„ 40 „		136	Dasselbe.
„ 45 „	0,02	132	Dasselbe.
„ 50 „		136	Die Peristaltik scheint sich beleben zu wollen.
„ 55 „	0,02	128	Man sieht am Magen eine Welle sich hin und zurück bewegen.
„ 57 „			Der ganze Magen contrahirt sich. Auch die Darmschlingen bewegen sich stärker.
			Die Bewegungen am Magen und Darm sind noch immer gut ausgesprochen.
11 h. —		128	Der Darm bewegt sich noch immer, wenn auch weniger als vorher. Am Magen sind dagegen jetzt ziemlich starke Contractionen sichtbar, die regelmässig vom Fundus aus bis zu dem Pylorus hin verlaufen.
„ 5 „		132	Magen contrahirt sich ganz enorm.
„ 10 „		128	An den Därmen lassen die Bewegungen noch etwas nach.
„ 10 „		128	Am Magen immer starke Contractionen.
„ 15 „		128	In den Magencontractionen tritt eine Pause ein.
„ 20 „		136	Der Magen bewegt sich nach einer Pause von
„ 22 „			nur einer Minute mit vorheriger Intensität. Die Därme bewegen sich ziemlich schwach.
„ 25 „		136	Status idem.
„ 30 „		132	In den Magencontractionen tritt wieder eine Pause ein, der wie früher sehr starke Magenbewegungen folgen. Die Därme bewegen sich nicht.

Zeit.	Cetrarin.	Puls.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.		132	Es tritt wieder eine Pause in den Magenbewegungen ein, die etwa 3 Minuten dauert.
„ 38 „		132	Der Magen bewegt sich wie früher. Därme liegen ganz still, sie sind etwas dunkler als normal gefärbt aber nicht etwa entzündet.
„ 40 „		128	Pause in den Bewegungen auch des Magens von 4 Minuten Dauer. Die nachher eintretenden Magencontractionen sind bedeutend schwächer. Därme bekommen eine immer dunklere livide Farbe.
„ 45 „		128	Dasselbe.
„ 50 „		128	Es sind fast keine Magencontractionen wahrnehmbar.
„ 55 „	0,02	120	Dasselbe.
12 h — „		116	Keine Bewegungen, trotzdem Cetrarin injicirt worden ist.

Puls wird unfühlbar. Herzstillstand. Katze todt ohne irgend welche Erscheinungen. Nach kurzer Zeit treten enorme postmortale Bewegungen der Därme ein. Autopsie weist weder am Magen noch an den Därmen etwas Abnormes nach.

Der Versuch zeigt, dass eine Einführung von Cetrarin direct ins Blut sehr starke Magencontractionen und auch ganz gut wahrnehmbare Darmperistaltik verursacht, selbst wenn das Cetrarin in sehr kleinen Dosen wie 7 mg auf einmal pro kg eingeführt wird. Die Därme reagiren auf den Reiz einer solchen Injection ungefähr 30 Minuten lang, der Magen sogar eine ganze Stunde lang. Besonders ist zu erwähnen, dass die Magencontractionen bei dieser Art der Vergiftung ganz regelmässige sind, d. h. vom Fundus aus nach dem Pylorus hin verlaufen.

Protocoll 80. 9. III. 11. h. Vm. Katze von 2,25 kg, welche seit gestern Abend nichts gefressen hat. Leichte Curarisation. Puls 132. Nachdem das Thier in den Kasten gebracht worden war, und nachdem Magen und Därme während einer 20 minutlichen Beobachtung ziemlich ruhig gelegen hatten, wurde in die V. jugularis sinistra 0,02 Cetrarin eingeführt. Nach 2 Minuten gab sich eine verstärkte Darmperistaltik kund; ob sich der Magen mit contrahirte, konnte man leider nicht wahrnehmen, da er von sehr geringem Volumen und von der Leber überlagert war. Nach 10 Minuten, binnen deren die verstärkte Darmperistaltik ganz ausgesprochen war, trat plötzlich Herzschwäche ein, d. h. der Puls konnte selbst am Thorax nicht mehr gefühlt werden. Doch lebte das Thier noch 10—15 Minuten, da Zuckungen im ganzen Körper bis zu dieser Zeit sichtbar waren.

Protocoll 81. 10. III. 9 h. Vm. Katze von 2,75 kg, die seit 18 Stunden nicht gefressen hat. Puls 156. Leichte Curarisation.

Zeit.	Cetrarin.	Puls.	Bemerkungen.
10 h — m.		196	Die Katze in den Kasten hingebracht.
„ 10 „	0,02		Binnen der ersten 10 Minuten liegen alle Därme und der Magen ganz ruhig.
„ 15 „			Am Magen sind starke Wellen, sogar eine leichte Contraction wahrzunehmen.
„ 20 „			Am Magen sind ganz ausgesprochene Contractionen sichtbar.
„ 25 „	0,02		Der Magen contrahirt sich fortwährend.
„ 35 „		172	Der Magen contrahirt sich wie früher.
„ 40 „	0,02		Der Magen contrahirt sich fortwährend; die Därme liegen ganz still.
„ 45 „			Status idem.
„ 50 „			Die Magencontractionen werden intensiver; die Därme liegen noch immer still.
„ 55 „			Status idem. Die Curarisation scheint nachzulassen; daher noch etwas Curare ins Blut.

Zeit.	Cetrarin.	Puls.	Bemerkungen.
11 h. — m.			Die Magencontractionen werden noch intensiver; die Därme liegen immer still.
„ 5 „			Am Magen werden die Contractionen enorm stark; an den Därmen Status idem.
„ 10 „		132	Dasselbe.
„ 15 „			Status idem.
„ 20 „			Status idem.
„ 25 „		132	Die Magencontractionen werden schwächer.
„ 30 „	0,02		Dasselbe Verhalten.
„ 35 „	0,04		Die Magencontractionen werden stärker.
„ 40 „			Der ganze Dünndarm bewegt sich sehr stark. Am Dickdarm sind wellenartige Bewegungen mit sichtbaren Schnürungen wahrzunehmen. Doch noch stärker contrahirt sich der Magen.
„ 45 „			Der Magen bewegt sich schwächer; die Därme enorm stark und anhaltend.
„ 50 „			Status idem.
„ 55 „		156	Schon seit 20 Minuten bewegen sich die Därme und der Magen anhaltend. Die Magenbewegungen werden allmählich schwächer. Der Puls ist ziemlich schwach.
12 h. — „			Status idem.
„ 5 „			Status idem.
„ 10 „			Status idem.
„ 15 „		120	Der Magen bewegt sich fast gar nicht; die Därme noch ziemlich lebhaft. Der Puls ist sehr schwach.
„ 20 „			Status idem.
„ 25 „			Der Puls kaum fühlbar.
„ 27 „			Die Katze ist todt. Der Tod ist ohne irgend welche Erscheinungen eingetreten.

Die Autopsie weist nichts Abnormes auf.

Wir sehen aus diesem Versuch, dass eine Einspritzung von 0,02 Cetrarin ins Blut genügt, um bei einer grossen Katze starke und anhaltende Contractionen des Magens hervorzurufen, die regelmässig von Statten gehen. Eine doppelt so starke Dosis ruft starke Darmbewegungen hervor; der Magen aber contrahirt sich dabei schwächer.

Protocoll 82. 11. III. 10 h. Vm. Eine junge Ziege, 8 Tage alt, von 2,5 kg, curarisirt.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 45 m.	212	Das Thier wird in den Wärmekasten gebracht. Der Magen liegt in seiner ganzen Ausdehnung vor. Man sieht auch den Dünn- und Dickdarm.
11 „ — „		Binnen 15 Minuten sind absolut keine Darm- und Magenbewegungen sichtbar. Es wird 0,02 Cetrarin eingespritzt.
„ 3 „		Fast sofort nach der Einspritzung werden einzelne Magenbewegungen sichtbar.
„ 18 „		Seit 5 Minuten bestehen regelmässig vor sich gehende Magencontractionen, welche am Pylorus mit einer tiefen Einschnürung endigen. Die Contractionen sind regelmässig und so häufig, dass man deren 7—8 pro Minute zählen kann.
„ 20 „		Die Magenbewegungen lassen in ihrer Intensität nach. Die Curarisation lässt auch nach.
„ 24 „	212	Deshalb wird von Neuem Curare eingespritzt.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
11 h. 25 m.		Zweite Injection von 0,02 Cetrarin. Es werden sofort starke Magencontractionen sichtbar. Die Därme liegen still. Der Magen bewegt sich regelmässig 8 Mal pro Minute.
„ 35 „		Binnen 10 Minuten haben die Magenbewegungen nicht nachgelassen.
„ 40 „		Schon 15 Minuten lang bewegt sich der Magen; die Därme aber liegen ganz still.
„ 42 „		Dritte Injection von der doppelten Dosis d. h. von 0,04 Cetrarin.
„ 45 „		Magenbewegungen immer so stark und regelmässig wie vorher. Darmbewegungen mässig.
„ 50 „		Am Dickdarm sind sehr starke peristaltische Bewegungen sichtbar. Sonst wie früher.
„ 55 „		Status idem.
12 h. — „	228	Vierte Injection von wieder 0,04 Cetrarin.
„ 5 „		Der Magen und die Därme liegen ganz still.
„ 10 „	224	Die Därme bewegen sich sehr lebhaft; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 12 „		Es wird jetzt 0,005 Atropinsulfat eingespritzt. Die Därme bleiben in Bewegung; der Magen bleibt ruhig.
„ 15 „	248	Status idem.
„ 20 „		Status idem.
„ 25 „	272	Status idem.
„ 35 „		Status idem.
„ 40 „		Fünfte Injection von 0,02 Cetrarin. Die Därme bewegen sich stark und regelmässig; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 45 „		Dasselbe Verhalten.
„ 50 „	252	Der Puls wird sehr schwach.
„ 55 „	232	Status idom.
1 h. — „		Das Thier ist todt. Der Tod ist ohne irgend welche Erscheinungen eingetreten.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Auch hier sehen wir, dass Dosen von 0,02 Cetrarin bei einem Thiere von über 2 kg Gewicht, und zwar bei einer Ziege, enorm starke Magencontractionen verursachen, während die Darmperistaltik dadurch nicht beeinflusst wird. Dosen von 0,04 Cetrarin mit einem Mal eingespritzt, schwächen die Magencontractionen, während sie eine sehr starke Darmperistaltik hervorrufen. Diese Darmperistaltik wird durch Einführung von Atropin in die Blutbahn nicht beeinträchtigt. Es handelt sich also hier nicht um eine Reizung der motorischen Darmganglien.

Protocoll 83. 13. III. 10 h. Vm. Ein Hund von 3,5 kg, seit 20 Stunden nüchtern, leicht curarisirt.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 35 m.	120	In den Wärmekasten gebracht. — Der Magen ist ganz leer.
„ 45 „		Während der ersten 10 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz ruhig. Es wird 0,02 Cetrarin ins Blut injicirt.
„ 50 „		Seit 2 Minuten bewegen sich die Därme; auch der Magen contrahirt sich regelmässig.
„ 55 „	128	Status idem.
11 h. — „		Status idem.
„ 5 „	128	Status idem.
„ 10 „		Der Magen und die Därme bewegen sich anhaltend nun schon 25 Minnten; nur lassen die Bewegungen jetzt in ihrer Intensität nach.
„ 15 „		Es wird deshalb von Neuem 0,02 Cetrarin injicirt.

Zeit.	Puls.	Bemorkungen.
11 h. 20 m.		Die Darmbewegungen scheinen schwächer als nach der ersten Injection zu sein. Der Magen aber contrahirt sich wie früher, d. h. anhaltend, ganz regelmässig, 7 bis 8 mal pro Minute und mit grosser Intensität.
„ 25 „		Die Darmbewegungen sind schwach und nicht anhaltend, die des Magens anhaltend und regelmässig.
„ 30 „	152	Der Magen bewegt sich anhaltend; die Därme liegen still.
„ 35 „		Status idem. Obwohl sich der Magen noch ganz regelmässig contrahirt, wird von Neuem Cetrarin injicirt und zwar 0,04.
„ 40 „		Die Därme liegen still; der Magen contrahirt sich sehr lebhaft.
„ 45 „		Immer dasselbe. Der Magen contrahirt sich sehr lebhaft, regelmässig und anhaltend.
„ 50 „	200	Status idem. Der Puls wird sehr frequent und ist sehr deutlich fühlbar.
„ 55 „		Status idem; nur wird der Puls sehr schwach.
12 h. — „	228	Status idem. Puls unregelmässig.
„ 5 „		Auch die Därme bewegen sich jetzt seit 3 Minuten; der Magen contrahirt sich fortwährend; Puls unregelmässig.
„ 10 „		Status idem.
„ 15 „		Status idem.
„ 20 „		Status idem.
„ 25 „	74	Der Magen und die Därme bewegen sich anhaltend; nur ist die Pulsfrequenz plötzlich sehr gefallen.
„ 30 „		Der Magen contrahirt sich stark und regelmässig; auch die Därme bewegen sich. Puls kaum fühlbar.
„ 35 „	0	Der Hund ist todt.

Die Autopsie ergiebt nichts Pathologisches.

Auch dieser Versuch ergiebt wie die vorigen, dass nach Einführung von Cetrarin ins Blut die Därme und der Magen in starke Bewegungen gerathen, und dass der Magen sich viel intensiver als die Därme bewegt, und zwar sehr anhaltend und regelmässig, so dass man pro Minute 7—8 Contractionen, die vom Fundus bis zu dem Pylorus hin verlaufen, zählen kann.

Protocoll 84. 15. III. 10 h. Vm. Hündin von 3,5 kg, zwei Stunden vorher gefüttert. Leicht curarisirt.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 35 m.		In den Magen werden 40 ccm Milch eingeführt.
„ 40 „	136	Thier in den Wärmekasten gebracht.
„ 50 „		Während 10 Minuten contrahirt sich der Magen regelmässig aber sehr schwach.
11 h. — „		Seit 5 Minuten machen auch die Därme peristaltische Bewegungen. Da aber diese Bewegungen sowohl des Darmes als auch des Magens ganz normal sind, wird in den Magen 0,02 Cetrarin durch eine Sonde eingespritzt.
„ 5 „		Die Magencontractionen sind regelmässig, aber noch ziemlich schwach. Die Därme bewegen sich nicht mehr.
„ 10 „		Status idem. Es wird von Neuem in den Magen 0,02 Cetrarin eingespritzt.
„ 15 „		Die Magenbewegungen werden stärker. Die Därme liegen ganz still.
„ 20 „	144	Die Magencontractionen werden immer stärker, bleiben aber ganz regelmässig. Die Därme liegen still.
„ 25 „		Der Magen contrahirt sich enorm stark, aber immer regelmässig, d. h. nicht antiperistaltisch. Die Därme liegen still.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
11 h. 30 m.		Status idem. Der Magen bewegt sich anhaltend.
„ 35 „		Der Magen bewegt sich anhaltend; doch lässt die Intensität der Magencontractionen etwas nach.
„ 40 „		Der Magen contrahirt sich wieder enorm stark; die Därme liegen still.
„ 45 „	152	Status idem.
„ 50 „		Die Magencontractionen werden immer stärker. Sie dauern anhaltend schon seit 50 Minuten.
„ 55 „		Status idem.
12 h. — „	144	Status idem.
„ 5 „		Status idem.
„ 10 „		Status idem.
„ 15 „		Status idem. Der Puls ist schwach.
„ 20 „	72	Status idem.
„ 25 „	0	Die Hündin ist todt. Der Tod ist ohne irgend welche Erscheinungen eingetreten.

Die Autopsie wies nichts Abnormes nach.

Dieser Versuch ergiebt, dass bei einer Einspritzung von Cetrarin direct in den gefüllten Magen, sich derselbe anhaltend $1^1/_2$ Stunde ebenso regelmässig wie in allen vorherigen Versuchen contrahirt; die Därme aber bewegen sich gar nicht. Die Magenbewegung ist stärker als sie ohne das Mittel sein würde.

Protocoll 85. 16. III. 9 h. 30 m. Vm. Eine Katze von 2,25 kg, nüchtern seit dem 15. III. Abends. Leichte Curarisation.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 5 m.	200	In den Wärmekasten gebracht.
„ 25 „		Binnen der ersten 20 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz ruhig. Jetzt wird in den Magen 0,02 Cetrarin mittelst Schlundsonde eingeführt.
„ 30 „		Am Magen sind starke Wellen, an den Därmen leichte peristaltische Bewegungen sichtbar.
„ 35 „		Die Magenbewegungen sind anhaltend; die der Därme lassen nach.
„ 40 „	240	Die Därme liegen ganz ruhig. Die Magenbewegungen lassen etwas in ihrer Intensität nach. Es wird von Neuem in den Magen 0,02 Cetrarin eingeführt.
„ 45 „		Der Magen beginnt sich wieder stärker zu bewegen. Die Därme liegen ruhig.
11 h. — „	252	Status idem. Es wird in den Magen von Neuem Cetrarin und zwar 0,04 eingeführt.
„ 5 „		Der Magen bewegt sich stark; auch an den Därmen sind leichte peristaltische Bewegungen sichtbar.
„ 10 „		Status idem.
„ 15 „		Die Därme bewegen sich sehr schwach, der Magen wie früher. Die Curarisation lässt nach; daher neues Curare.
„ 20 „		Magen und Därme bewegen sich sehr stark.
„ 25 „		Magen und Därme bewegen sich sehr stark. Es wird ins Blut 0,05 Atropin eingeführt.
„ 30 „		Die Magen- und Darmbewegungen sind immer noch sehr stark. Das Atropin hat gar nichts geändert.
„ 35 „		Status idem.
„ 40 „	264	Status idem.
„ 45 „		Der Magen contrahirt sich stark, an den Därmen sind auch peristaltische Wellen sichtbar. Die Curarisirung lässt wieder nach.
„ 50 „		Neues Curare. Status idem.
„ 55 „		Status idem.
12 h. — „		Status idem.
„ 10 „		Magencontractionen und Darmperistaltik werden schwächer.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
12 h. 15 m.		Die Intensität der Magenbewegungen und Darmperistaltik lässt bedeutend nach. Es wird wieder in den Magen 0,04 Cetrarin eingespritzt.
„ 20 „		Die Magencontractionen und Darmperistaltik werden stärker.
„ 25 „		Fortwährend sind am Magen und den Därmen Wellen sichtbar.
„ 30 „	300	Status idem.
„ 35 „		Der Magen und die Därme liegen fast ganz ruhig. Nur kaum sichtbare Wellen sind am Magen wahrzunehmen.
„ 40 „		Der Magen bewegt sich etwas stärker, an den Därmen kaum sichtbare Peristaltik.
„ 45 „		Die Magenbewegungen werden wieder schwächer, die Därme liegen ganz ruhig.
„ 50 „		Magencontractionen sind kaum wahrnehmbar.
„ 55 „		Status idem.
1 h. — „	280	Die Därme liegen ganz still; am Magen kaum wahrnehmbare Wellen. Es wird von Neuem Cetrarin applicirt und zwar 0,04 direct ins Blut.
„ 5 „		Der Magen beginnt sich stärker zu contrahiren. Die Därme liegen ganz ruhig.
„ 10 „	220	Die Magenbewegungen sind anhaltend; auch die Därme bewegen sich jetzt, doch sehr schwach.
„ 15 „		Status idem. Der Puls wird unregelmässig.
„ 20 „		Magen und Därme bewegen sich fast gar nicht mehr.
„ 25 „	0	Die Katze ist todt. Der Tod ist ohne irgend welche Erscheinungen eingetreten.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Dieser Versuch zeigt, dass die Einspritzung von Cetrarin selbst in den leeren Magen Bewegungen der Därme und in noch höherem Grade solche des Magens veranlasst. Der Versuch giebt auch wieder einen Beweis dafür, dass das Atropin nicht im Stande ist, die Darmbewegungen, die nach der Application von Cetrarin stattfinden, aufzuheben.

Protocoll 86. 17. III. 10 h. Vm. Nüchterne Katze von 3,5 kg; Puls 200; schwache Curarisirung.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 15 m.		In den Wärmekasten gebracht.
„ 30 „	172	Während der ersten Viertelstunde liegen die Därme und der Magen ganz ohne Bewegung. Sodann wird 0,02 Cetrarin in das Lumen einer Darmschlinge injicirt.
„ 40 „		Seit 3 Minuten bewegen sich die Darmschlingen. Auch der Magen contrahirt sich, doch lange nicht so stark.
„ 45 „	200	Status idem.
„ 50 „		Die Bewegungen lassen nach.
„ 55 „		Die Bewegungen hören fast auf. Es wird von Neuem in eine Darmschlinge 0,02 Cetrarin gespritzt.
11 h. — m.	240	Der Magen contrahirt sich ganz deutlich; die Därme liegen ganz ruhig.
„ 5 „		Status idem.
„ 10 „		Der Magen contrahirt sich anhaltend; die Därme liegen ganz ruhig.
„ 15 „		Der Magen bewegt sich anhaltend; auch eine sehr schwache Darmperistaltik ist wahrnehmbar.
„ 20 „		Die Bewegungen am Darm und Magen nehmen an Intensität zu.
„ 25 „		Status idem.
„ 30 „		Seit 5 Minuten liegen die Därme ganz ruhig; am Magen sind nur Wellen sichtbar. Es wird wieder 0,02 Cetrarin und zwar ins Blut gespritzt.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.	232	Fast sofort nach der Einspritzung begann sich der Magen zu contrahiren und contrahirt sich seit 4 Minuten ziemlich stark. Die Därme liegen still. Da die Curarisirung nachlässt, wird ins Blut etwas Curare gesprizt.
„ 40 „		Der Magen bewegt sich stark und anhaltend; auch die Därme bewegen sich seit 5 Minuten.
„ 45 „		Der Magen bewegt sich immer stark und anhaltend; die Darmbewegungen lassen in ihrer Intensität nach.
„ 50 „		Status idem. Es wird ins Blut 0,03 Cetrarin eingespritzt.
„ 55 „		Der Magen contrahirt sich ebenso stark wie früher; die Därme bewegen sich etwas stärker als vorher.
12 h. — „		Status idem.
„ 5 „		Die Bewegungen werden etwas schwächer. Es wird wieder Cetrarin ins Blut eingespritzt und zwar 0,05.
„ 10 „		Der Magen bewegt sich schwächer, die Därme zeigen peristaltische Bewegungen.
„ 15 „		Status idem.
„ 20 „	160	Die Intensität der Bewegungen lässt sowohl am Darme als auch am Magen nach.
„ 25 „		Die Darmperistaltik wird etwas stärker; der Magen ist fast bewegungslos.
„ 30 „		Status idem.
„ 35 „		Die Intensität der Darmperistaltik lässt etwas nach. Am Magen sind leichte Wellen wahrzunehmen.
„ 40 „		Status idem.
„ 45 „	192	Status idem.
„ 50 „		Status idem. Es wird von Neuem ins Blut 0,02 Cetrarin eingespritzt.
„ 55 „		2 Minuten nach der Einspritzung geben sich andauernde Magencontractionen kund. Die Därme liegen ganz ruhig.
1 h. — „	184	Am Magen dasselbe, an den Därmen leichte Wellen.
„ 5 „		Status idem. 0,02 Cetrarin wird jetzt in das Lumen einer Darmschlinge eingespritzt.
„ 10 „		Der Magen contrahirt sich sehr schwach; die Därme liegen ganz ruhig.
„ 15 „		Status idem.
„ 20 „		Status idem.
„ 25 „	168	Status idem.
„ 30 „		Der Magen bewegt sich anhaltend aber ziemlich schwach. Seit 2 Minuten sind auch am ganzen Darme schwache Bewegungen wahrzunehmen.
„ 35 „		Seit 5 Minuten bewegen sich die Därme wie auch der Magen wieder etwas intensiver. Es wird von Neuem eingespritzt und zwar 0,06 Cetrarin ins Blut.
„ 40 „	164	Der Magen und die Därme bewegen sich sehr stark und regelmässig. Puls sehr regelmässig und deutlich. Es wird nun in die Blutbahn 0,005 Atropin eingeführt. Keine Aenderung.
„ 45 „		Status idem.
„ 50 „		Die Därme bewegen sich stark. Am Magen sind nur schwache Wellen sichtbar.
„ 55 „		Status idem. 0,02 Cetrarin wird in den Magen mittelst Schlundsonde eingeführt.
2 h. — m.	120	Seit 5 Minuten liegen der Magen und die Därme ganz bewegungslos. Der Puls ist sehr deutlich und regelmässig. Es wird eine neue Einspritzung von Cetrarin vorgenommen und zwar von 0,04 ins Blut.
„ 5 „		Es treten schwache Magen- und Darmbewegungen ein.
„ 10 „		Magen und Därme werden wieder bewegungslos. Auch die Curarisirung lässt nach. Daher wird in die Blutbahn Curare eingeführt.
„ 15 „		Die Magen- und Darmbewegungen sind ganz stark.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
2 h. 20 m.		Status idem.
„ 25 „		Status idem. Der Puls ist verlangsamt und unregelmässig.
„ 30 „		Die Intensität der Bewegungen lässt wieder nach.
„ 35 „	128	Die Darmbewegungen sind stark; am Magen bloss leichte Wellen sichtbar. Puls ziemlich regelmässig. Es wird in die Blutbahn 0,005 Atropin eingeführt.
„ 40 „		Keine Aenderung durch Atropin.
„ 45 „		Die Bewegungen der Därme werden schwächer. Die des Magens haben ganz aufgehört.
„ 50 „		Status idem. Es wird wieder Cetrarin und zwar 0,02 in den Magen eingespritzt.
„ 55 „	120	Lebhafte Magenbewegungen. Puls regelmässig.
3 h. — „		Die Bewegungen werden wieder schwächer. Der Puls ist unregelmässig. Es wird jetzt 0,04 Cetrarin in eine Darmschlinge eingespritzt.
„ 5 „	96	Die Intensität der Darmbewegungen nimmt nur wenig zu. Puls bleibt unregelmässig.
„ 10 „		Die Bewegungen hören wieder auf. Es wird jetzt 0,02 Cetrarin ins Blut eingespritzt.
„ 15 „		Der Darm bewegt sich nicht. Wohl aber treten Magencontractionen ein.
„ 20 „		Auch die Magenbewegungen lassen wieder nach.
„ 25 „	96	Status idem. Es wird von Neuem 0,06 Cetrarin in die Blutbahn eingeführt.
„ 30 „		Der Magen contrahirt sich ziemlich stark, doch sind die Schnürungen desselben nur vorübergehende. Die Därme bewegen sich gar nicht. Auch die Curarisirung lässt nach. Es wird deswegen wieder etwas Curare in die Blutbahn eingeführt.
„ 35 „	64	Puls schwach und langsam; Darmbewegungen kaum wahrnehmbar; Magen liegt ganz still.
„ 40 „		
„ 45 „		
„ 55 „	68	Status idem.
4 h. 5 „		Die Katze ist todt. Der Tod ist ohne irgend welche Erscheinungen eingetreten.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Dieser Versuch zeigt, dass nach Einführung von Cetrarin ziemlich starke Darmbewegungen stattfinden können; jedoch ist dies erst der Fall nach verhältnissmässig grossen Dosen. Atropin vermag auch hier wie in den vorigen Versuchen die Wirkung nicht aufzuheben.

Das Gesammtergebniss der Versuche dieser Reihe können wir in folgende Sätze zusammenfassen. Die Einführung von kleinen Dosen der Cetrarsäure als Natronsalz ins Blut, etwa **7—10 mg** pro kg Thier entsprechend, ruft bei Katzen, Hunden und Ziegen, d. h. bei Pflanzen- und bei Fleischfressern, unleugbare Magencontractionen hervor, welche durchaus nichts mit Brechbewegungen zu thun haben, sondern den normaler Weise auf der Höhe der Verdauung auftretenden entsprechen und in einer Frequenz von 7—8 pro Minute vom Fundus bis zum Pylorus hin verlaufen und eine ganze Stunde hindurch immer und immer wieder auftreten. Von den am unvergifteten Thiere vorkommenden unterscheiden sie sich dadurch, dass sie auch bei ganz leerem Magen am Hungerthiere nicht ausbleiben. Ausser durch Einspritzung ins Blut lassen sie sich auch durch Einführung des Mittels in den Magen hervorrufen. Greift man die Dosis zwei- bis dreimal höher, so fallen die Magenbewegungen recht unbe-

deutend aus, ja sie können ganz fehlen; dafür kommt es jetzt zu Bewegungen der Därme, und zwar des Dünndarms und Dickdarms. Atropin ändert an allen diesen Erscheinungen nichts.

Ohne Frage handelt es sich hier um eine ganz specifische Reizwirkung unseres Bittermittels auf die Wandungen des Magendarmcanals, welche für die Erklärung der Wirkung der Stomachica amara von Wichtigkeit ist.

3. Versuche über die Wirkung des Cetrarins auf die Gefässe überlebender Organe.

a. Wirkung auf die Gefässe des Darmes.

Um sich jetzt zu überzeugen, ob die Bewegungen der Därme auch extra corpus stattfänden, wenn durch die betreffenden Arterien und Venen cetrarinhaltiges Blut durchströmt, und um nebenbei festzustellen, ob die Gefässe dabei ihr Lumen erweitern oder verringern, sind folgende Versuche angestellt worden.

Versuchsanordnung. Ein grosser und ein kleiner möglichst gleichaltriger Hund werden durch die Carotis entblutet und ihr Blut defibrinirt, aufgefangen und filtrirt. Sodann wird die Bauchhöhle des einen geöffnet, die Därme werden blossgelegt, irgend eine Darmschlinge an beiden Enden doppelt unterbunden und sammt Mesenterium und Gefässen rasch ausgeschnitten. In die Vena und Arteria mesenteriaca des ausgeschnittenen Stückes werden sofort Canülen eingeschaltet, darauf das so vorbereitete Organ in einen Wärmekasten gebracht und durch die Darmschlinge unter constantem niedrigen Drucke bald normales, bald cetrarinhaltiges unverdünntes Blut durchgeströmt. Sodann wird von Minute zu Minute die Ausflussmenge des Blutes notirt und auf etwa eintretende Darmbewegungen genau Acht gegeben.

Protocoll 87. 30. III. 10 h. Vm.

10 h. 40 m.: Beide Thiere sind entblutet.
10 „ 55 m.: Organ in den Wärmekasten gebracht.
10 „ 57 m.: Beginn der Durchströmung.

Zeit	Ausfluss	Bemerkung
Normales Blut.		
10 h. 58 m.:	10 ccm	An der Darmschlinge ist keine Spur von Bewegung zu merken.
„ 59 m.:	7 „	
11 h. — m.:	7 „	
0,1 cetrarsaures Natron + 100 ccm Blut.		
11 h. 1 m.:	10 ccm	An einer Stelle der Schlinge sind sehr schwache Bewegungen wahrzunehmen.
„ 2 m.:	9 „	
„ 3 m.:	12 „	
Normales Blut.		
11 h. 4 m.:	15 „	Schwache Bewegungen wie vorher.
„ 5 m.:	15 „	
„ 6 m.:	15 „	
„ 7 m.:	20 „	
„ 8 m.:	20 „	Die Bewegungen dauern an, sind aber äusserst schwach.
„ 9 m.:	22 „	
„ 10 m.:	20 „	
„ 11 m.:	18 „	

Dasselbe cetrarinhaltige Blut.

11 h. 12 m.:	15 ccm	Die Bewegungen werden stärker.
„ 13 m.:	13 „	
„ 14 m.:	14 „	

Normales Blut.

11 h. 15 m.:	18 ccm	Bewegungen unverändert.
„ 16 m.:	15 „	
„ 17 m.:	19 „	
„ 18 m.:	14 „	Bewegungen werden schwächer.
„ 19 m.:	12 „	
„ 20 m.:	15 „	
„ 21 m.:	13 „	
„ 22 m.:	15 „	Die Ligatur wird an einer Seite durchschnitten, wobei Koth reichlich entleert wird. Bewegungen danach nur noch sehr schwach.
„ 23 m.:	13 „	
„ 24 m.:	14 „	
„ 25 m.:	14 „	
„ 26 m.:	13 „	

Neues cetrarinhaltiges Blut von gleicher Concentration.

11 h. 27 m.:	13 ccm	Die Bewegungen sind sehr stark.
„ 28 m.:	12 „	
„ 29 m.:	14 „	
„ 30 m.:	14 „	
„ 31 m.:	14 „	

Normales Blut.

11 h. 32 m.:	11 ccm	Die Bewegungen lassen nur langsam an Intensität nach.
„ 33 m.:	12 „	
„ 34 m.:	9 „	
„ 35 m.:	10 „	
„ 36 m.:	9 „	

Cetrarinhaltiges Blut von gleicher Concentration.

11 h. 37 m.:	9 ccm	Die Bewegungen sind anhaltend, doch schwächer als beim vorigen Male.
„ 38 m.:	7 „	
„ 39 m.:	6 „	
„ 40 m.:	7 „	
„ 41 m.:	6 „	

Normales Blut.

11 h. 42 m.:	7 ccm	Schwache Bewegungen dauern an.
„ 43 m.:	7 „	
„ 44 m.:	7 „	
„ 45 m.:	7 „	

Versuch abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass der überlebende Darm durch Cetrarin bei einer Concentration desselben im Blute von 1 : 1000 schon bei äusserst kurzdauernder Durchströmung zu lebhaften Bewegungen angeregt wird, während die Menge des ausströmenden Blutes sich nicht wesentlich ändert.

Protocoll 88. 31. III. 10 h. Vm.

11 h. Darmstück in den Wärmekasten gebracht.

Normales Blut.

11 h. 5 m.:	18 ccm	Keine Spur von Bewegung.
„ 6 m.:	12 „	
„ 7 m.:	16 „	
„ 8 m.:	8 „	
„ 9 m.:	8 „	
„ 10 m.:	8 „	

0,1 cetrarsaures Natron + 100 ccm Blut.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 11 m.:	12 ccm	Darm noch ruhig.
„ 12 m.:	8 „	
„ 13 m.:	13 „	
„ 14 m.:	7 „	
„ 15 m.:	9 „	Leichte Bewegungen der Darmschlinge.
„ 16 m.:	9 „	

Normales Blut.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 17 m.:	10 „	Eine leichte Bewegung der Darmschlinge.
„ 18 m.:	8 „	
„ 19 m.:	10 „	Die Bewegung lässt nach.
„ 20 m.:	10 „	
„ 21 m.:	9 „	
„ 22 m.:	9 „	

Cetrarinhaltiges Blut von gleicher Concentration.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 23 m.:	8 ccm	Darmstück fängt an sich zu bewegen.
„ 24 m.:	9 „	Ziemlich starke Bewegungen.
„ 25 m.:	9 „	
„ 26 m.:	10 „	
„ 27 m.:	10 „	
„ 28 m.:	10 „	

Normales Blut.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h 29 m.:	8 ccm	Die Bewegungen dauern an.
„ 30 m.:	8 „	
„ 31 m.:	6 „	
„ 32 m.:	8 „	
„ 33 m.:	10 „	
„ 34 m.:	8 „	

Cetrarinhaltiges Blut von gleicher Concentration.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 35 m.:	10 ccm	Keine Aenderung.
„ 36 m.:	8 „	
„ 37 m.:	8 „	
„ 38 m.:	7 „	
„ 39 m.:	9 „	Die Darmschlinge bewegt sich sehr stark.
„ 40 m.:	10 „	
„ 41 m.:	10 „	
„ 42 m.:	11 „	
„ 43 m.:	10 „	
„ 44 m.:	10 „	
„ 45 m.:	12 „	Die Bewegung wird enorm stark. An einem Ende wird die Ligatur durchschnitten und dadurch viel Koth entleert.
„ 46 m.:	9 „	
„ 47 m.:	10 „	
„ 48 m.:	10 „	

Normales Blut.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 49 m.:	8 ccm	Die Bewegung wird etwas schwächer.
„ 50 m.:	8 „	
„ 51 m.:	8 „	
„ 52 m.:	8 „	

Cetrarinhaltiges Blut von gleicher Concentration.

Zeit	Menge	Bemerkung
11 h. 53 m.:	8 ccm	Keine Aenderung.
„ 54 m.:	8 „	
„ 55 m.:	8 „	
„ 56 m.:	8 „	Peristaltische Bewegungen werden wieder stärker.
„ 57 m.:	8 „	
„ 58 m.:	8 „	

Normales Blut.

11 h. 59 m.:	8 ccm	Status idem.
„ 60 m.:	8 „	
12 h. 1 m.:	8 „	
„ 2 m.:	8 „	
„ 3 m.:	8 „	
„ 4 m.:	8 „	
„ 5 m.:	8 „	

Versuch abgebrochen wegen beginnenden Oedems der Darmwand.

Wir sehen also, dass auch extra corpus erhebliche Darmbewegungen zum Vorschein kommen, wenn die Gefässe der Darmwandung mit cetrarinhaltigem Blute durchströmt werden. Was den Tonus der Gefässe anbetrifft, so zeigen die beiden Versuche, dass das Cetrarin die Strombreite weder vermindert noch vermehrt, d. h. auf die peripheren Vasomotoren und auf die Gefässwandung selbst ohne Einfluss ist. Daraus geht hervor, dass wir die durch Cetrarin am lebenden Thier und an durchströmten isolirten Organen auftretenden Darmbewegungen nicht etwa indirect d. h. durch Aenderungen in der Blutversorgung des Darmes erklären können; die Cetrarinperistaltik beruht demnach ausschliesslich auf einer specifischen Reizwirkung auf die in den Wandungen der Därme und des Magens eingelagerten der Peristaltik vorstehenden motorischen Apparate.

b. Wirkung auf die Gefässe der Niere.

Da keineswegs alle Gefässprovinzen auf Gifte in gleicher Weise und gleicher Stärke reagiren, so war es wünschenswerth, ein Organ zu durchströmen, welches als besonders empfindlich für vasomotorische Reize bekannt ist. Ein solches ist die Niere. Es wurden daher Durchströmungen von Kalbsnieren mit Kalbsblut gleich nach dem Schlachten der Thiere vorgenommen, aber bei vier Versuchen, deren Einzelheiten ohne Interesse sind und daher wegbleiben mögen, keine Aenderung der Ausflussmenge wahrgenommen, selbst wenn die Concentration des Giftes im Blute von 1 : 10000 bis auf 1 : 1000 gesteigert wurde. Bei noch stärkerer Concentration (1 : 5000) trat entsprechend der Alkalescenzzunahme eine mässige Erweiterung der Gefässe ein.

Wir dürfen daher wohl mit Sicherheit behaupten, dass bei der stärksten Concentration des Giftes im Blut, welche am lebenden Organismus überhaupt vorkommen kann, das Cetrarin auf die Gefässe der meisten Körperprovinzen keinen directen (peripheren) Einfluss hat. Ob ein Einfluss auf das Herz und das Gefässnervencentrum stattfindet, hat damit nichts zu thun.

Es wäre jetzt noch denkbar gewesen, dass das Cetrarin auf das Blut und seinen Chemismus verändernd einwirkt; es war daher nöthig, extra corpus einige Versuche mit Gemischen von Blut und Cetrarin anzustellen, worüber das folgende Kapitel Auskunft geben soll.

4. Versuche über die Wirkung des Cetrarins auf das Blut.

Da die Lösungen des cetrarsauren Natrons am Lichte Sauerstoff absorbiren und sich dabei dunkelbraun verfärben, so lag die Vermuthung nahe, dass das Haemoglobin dadurch in ähnlicher Weise

wie durch Pyrogallollösungen in Methaemoglobin umgewandelt werden könne. Um über die Richtigkeit oder Unrichtigkeit dieser Vermuthung ins Klare zu kommen, musste festgestellt werden, ob Lösungen von Blut oder Oxyhaemoglobin beim Zusatz von Cetrarin schneller ihr Oxyhaemoglobinspectrum verlieren als ohne diesen Zusatz, und ob nach dem Verschwinden desselben und Schütteln mit Luft das alte Spectrum von Neuem auftritt, oder ob es durch das Methaemoglobinspectrum ersetzt wird.

Versuchsanordnung. Es wird eine 1procentige Blutlösung (in Aqua destillata) vorbereitet. Diese Lösung wird in parallelwandige kleine, gut schliessende Fläschchen von gleicher Gestalt gethan. Eines derselben enthält reine Blutlösung, das zweite Blutlösung + cetrarsaures Natron und das dritte Blutlösung + soviel kohlensauren Natrons, als die Cetrarinlösung überschüssiges Natriumcarbonat enthält. Alle Fläschchen werden unter gleichen Bedingungen aufgehoben und nun der spektroskopische Befund bei allen von Zeit zu Zeit zu Protocoll genommen. Um eine schnelle Reduction zu bekommen, werden alle Fläschchen ganz gefüllt, so dass fast keine Luft anwesend ist.

Protocoll 89. 1. V. Rinderblut. Flasche I: Normale Blutlösung; Flasche II: Blutlösung + Na_2CO_3; Flasche III: Blutlösung + Na_2CO_3 + 0,005 Cetrarin. Jede Flasche enthält 20 ccm, ist luftfrei gefüllt und dicht verschlossen.

Zeit.	Flasche I.	Flasche II.	Flasche III.
1. V. 12 h. Vm.	2 Streifen	2 Streifen	2 Streifen
2. V. 12 h. „	„ „	„ „	„ „
„ 2 h. „	„ „	„ „	„ „
„ 4 h. „	fast reducirt	fast reducirt	fast reducirt
„ 6 h. „	reducirt	reducirt	reducirt

Beim Schütteln mit Sauerstoff kommen in allen drei Flaschen die zwei Haemoglobinstreifen gleich rasch zum Vorschein. Eine braune Verfärbung ist in keinem der Fläschchen wahrnehmbar; vom Methaemoglobinstreifen lässt sich selbst bei dicken Schichten der Lösung keine Spur entdecken.

Protocoll 90. 2. V. Rinderblut. Flasche I: normale Blutlösung; Flasche II: Blutlösung + Na_2CO_3; Flasche III: Blutlösung + 0,01 Cetrarin + Na_2CO_3.

Zeit.	Flasche I.	Flasche II.	Flasche III.
2. V. 8 h. Nm.	2 Streifen	2 Streifen	2 Streifen
2. V. 6 h. „	„ „	„ „	„ „
„ 8 h. „	fast reducirt	fast reducirt	fast reducirt
4. V. 8 h. „	reducirt	reducirt	reducirt

Beim Schütteln mit Sauerstoff kommen in allen drei Flaschen die zwei Haemoglobinstreifen gleich rasch zum Vorschein. Methaemoglobin nicht nachweisbar.

Protocoll 91. 4. V. Hühnerblut. Flasche I: normale Blutlösung; Flasche II: Blutlösung + Na_2CO_3; Flasche III: Blutlösung + 0,005 Cetrarin + Na_2CO_3.

Zeit.	Flasche I.	Flasche II.	Flasche III.
4. V. 10 h. Vm.	2 Streifen	2 Streifen	2 Streifen
5. V. 8 h. „	„ „	„ „	„ „
„ 10 h. „	reducirt	noch nicht ganz reducirt	reducirt

Beim Schütteln mit Luft tritt in Flasche I und III gleichzeitig das Spectrum des Oxyhaemoglobins wieder auf. Von Methaemoglobin ist noch nichts wahrnehmbar.

Protocoll 92. 5. V. Rinderblut. Flasche I enthält normale Blutlösung; Flasche II: Blutlösung + Na_2CO_3; Flasche III: Blutlösung + 0,01 Cetrarin + Na_2CO_3.

Zeit.		Flasche I.	Flasche II.	Flasche III.
5. V.	10 h. Vm.	2 Streifen	2 Streifen	2 Streifen
"	12 h. "	" "	" "	" "
5. V.	2 h. Nm.	" "	" "	" "
"	4 h. "	" "	" "	" "
"	6 h. "	" "	" "	" "
"	8 h. "	" "	" "	" "
6. V.	8 h. Vm.	" "	" "	" "
"	10 h. "	" "	" "	" "
"	12 h. "	" "	" "	" "
"	2 h. Nm.	" "	" "	" "
"	4 h. "	" "	" "	" "
"	6 h. "	" "	" "	" "
"	8 h. "	" "	" "	" "
7. V.	8 h. Vm.	reducirt	" "	reducirt
8. V.	10 h. "	"	reducirt	"

Beim Schütteln mit Luft tritt in allen drei Flaschen ziemlich gleichzeitig das Oxyhaemoglobinspectrum wieder auf. Von Methaemoglobin ist nichts nachweisbar.

Da in diesem Versuche die Menge des überschüssigen Alkalis in der Cetrarinflasche ausserordentlich gering bemessen war, wird der Einwand hinfällig, dass eine etwaige Methaemoglobinbildung durch überschüssiges Natriumcarbonat verdeckt resp. unmöglich gemacht worden sei.

Ich habe noch drei analoge Versuche angestellt, bei denen ich jedoch Katzen-, Rinder-, Vogel- und Kaninchenblut benutzte und die Menge des Cetrarins variirte. In 11 Flaschen wurden je 20 ccm 1procentige Blutlösung und dann in je eine Flasche 0,01, 0,02 u. s. w. bis 0,10 cetrarsaures Natron gethan. Die elfte Flasche diente als Controllflasche. Nun stellte sich in allen drei Versuchen dasselbe wie früher heraus, d. h. die zwei Haemoglobinstreifen hielten sich eben so lange in der Controll- als auch in den Versuchsflaschen. Beim Schütteln mit Sauerstoff zeigen alle Flaschen gleich rasch die zwei Streifen wieder.

Aus dem Obigen ist ersichtlich, dass die Cetrarsäure als Natronsalz keinen Einfluss auf die Sauerstoffzehrung im Blute besitzt, und keine Methaemoglobinbildung zu verursachen im Stande ist.

Nach der Ansicht der Bacteriologen, welche auch von einzelnen Pharmakologen getheilt wird, beruht die Reduction von Blut und Blutlösungen wenn nicht ausschliesslich so doch grösstentheils auf Mikroorganismen, welche den Sauerstoff des Oxyhaemoglobins verbrauchen. So behauptet beispielsweise Geppert, Blut halte sich bei Zusatz von Blausäure nur deshalb wochenlang arteriell, weil die Blausäure eins der stärksten Antiseptika sei. Falls diese Anschauungen richtig sind, so bieten uns unsere obigen Versuche die Möglichkeit, die von Buchheim und Albertoni vertretene Ansicht, dass die Bittermittel auch antiseptische Eigenschaften besitzen, mit Rücksicht auf das Cetrarin zu prüfen. Da nun in den Fläschchen mit Cetrarin die Reduction in allen Fällen mit der des Controllfläschchen gleichzeitig eintrat, so ist damit der Beweis geliefert, dass das Cetrarin wenigstens den in Blutlösungen befindlichen Mi-

kroorganismen gegenüber keine antiseptischen Eigenschaften besitzt.

Weiter musste festgestellt werden, ob das Cetrarin auf Blutkörperchen eine lösende oder sonst wie verändernde Einwirkung besitzt. Zu diesem Behufe wurden die obigen Versuche in der Art wiederholt, dass das Blut nicht mit destillirtem Wasser sondern mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde. Natürlich darf zu einer solchen Mischung das Cetrarin nur mit äusserst geringen Mengen von überschüssigem Natriumcarbonat gesetzt werden, weil sonst schon das Letztere allein die rothen Blutkörperchen lösen würde. Bei mehreren derartigen Versuchen liess sich weder eine Auflösung der rothen Blutkörperchen noch eine Beeinflussung der Sauerstoffzehrung in ihnen nachweisen.

Mithin scheint das Cetrarin auf das Blut von Vögeln, auf das von pflanzenfressenden Säugethieren und auf das von fleischfressenden selbst in recht grossen Mengen keine Einwirkung zu besitzen. Unsere Vermuthung, das Cetrarin könne sich dem Blute gegenüber ähnlich wie Pyrogallol verhalten, hat sich also nicht bestätigt. Ich will nicht unterlassen zu bemerken, dass bei ungeschickter Versuchsanordnung durch die Bräunung des Cetrarins am Licht eine Methaemoglobinbildung vorgetäuscht werden kann.

5. Versuche über die Wirkung des Cetrarins auf das isolirte Herz.

Nachdem wir im Vorstehenden die Wirkung unseres Mittels auf die Gefässe und auf das Blut besprochen haben, haben wir uns jetzt mit dem Circulationsapparat zu beschäftigen uud zwar zunächst mit dem Herzen. Wir haben bei den Froschversuchen gesehen, dass selbst bei der kleinsten tödtlichen Dose das Herz relativ früh abstirbt. Es fragt sich jetzt, ob sich am isolirten Herzen diese Wirkung nachweisen lässt.

Versuchsanordnung. Ich benutzte den Williams'schen Apparat, welcher erlaubt das Herz stundenlang arbeiten zu lassen und durch seine Thätigkeit einen vollständigen künstlichen Kreislauf herzustellen. Wegen aller Einzelnheiten und der betreffenden Litteratur verweise ich auf die Angaben von Jacob Bernstein-Kohan.[1]) Als Nährlösung benutzte ich ein Gemisch von 30 Theilen defibrinirtem Rinderblut und 70 Theilen physiologischer Kochsalzlösung. In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute und Q. die Menge der pro Minute wieder in das Kugelreservoir zurückgepumpten Blutflüssigkeit in Cubikcentimetern. Der ganze Apparat enthält 50 ccm Flüssigkeit.

---

1) Ueber die Wirkungen des Wolframs. Arbeiten des pharmakol. Inst. zu Dorpat, hrsgbn. von Kobert, Bd. 5, 1890, p. 110.

Protocoll 93 vom 4. V. 4 h. Nm. wird einer mittelgrossen Temporarie das Herz ausgeschnitten und an den Williams'schen Apparat gebracht.

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
4 h. 57 m.	56	2,5	5 h. 51 m.		3,0
„ 58 m.		2,0	„ 52 m.	52	3,0
„ 59 m.		2,5	„ 53 m.		3,0
5 h. — m.	68	2,0	„ 54 m.	52	3,5
„ 1 m.		2,0	„ 55 m.		3,0
„ 2 m.	60	2,5	„ 56 m.	48	3,5
„ 3 m.		2,0	„ 57 m.		3,0
„ 4 m.	56	2,5	„ 58 m.	48	3,5
„ 5 m.		2,5	„ 59 m.		3,5
„ 6 m.	54	2,5	„ 60 m.	48	3,5
„ 7 m.		2,5	6 h. 1 m.		3,0
„ 8 m.	54	2,5	„ 2 m.	52	3,0
„ 9 m.		2,0	„ 3 m.		3,0
„ 10 m.	50	2,5	„ 4 m.	52	3,0
„ 11 m.		2,5	„ 5 m.		3,0
„ 12 m.	54	2,5	„ 6 m.	48	3.0
„ 13 m.	Zusatz von 0,1 Cetrarin zu den 50 ccm Apparatflüssigkeit.		„ 7 m.		3,0
			„ 8 m.	48	3,0
			„ 9 m.		3,0
			„ 10 m.	52	3,0
5 h. 14 m.		2,5	„ 11 m.		3,0
„ 15 m.		3,5	„ 12 m.	48	3,0
„ 16 m.	52	3,0	„ 13 m.		3,0
„ 17 m.		3,0	„ 14 m.	44	3,0
„ 18 m.	54	3,0	„ 15 m.		3,0
„ 19 m.		2,5	„ 16 m.	44	3,0
„ 20 m.	54	2,0	„ 17 m.		3,0
„ 21 m.		2,5	„ 18 m.	44	3,0
„ 22 m.	52	2,0	„ 19 m.		3,0
„ 23 m.		3,0	„ 20 m.	44	2,5
„ 24 m.	52	2,5	„ 21 m.		3,0
„ 25 m.		2,5	„ 22 m.	44	3,0
„ 26 m.	52	3,0	„ 23 m.		3,0
„ 27 m.		3,0	„ 24 m.	44	3,0
„ 28 m.	50	3,0	„ 25 m.		3,0
„ 29 m.		3,0	„ 26 m.	42	3,0
„ 30 m.	50	3,0	„ 27 m.		3,0
„ 31 m.		3,0	„ 28 m.	42	3,0
„ 32 m.	52	3,0	„ 29 m.		3,0
„ 33 m.		3,0	„ 30 m.	46	2,5
„ 34 m.	52	3,0	„ 31 m.		2,5
„ 35 m.		3,0	„ 32 m.	44	3,0
„ 36 m.	52	3,0	„ 33 m.		2,5
„ 37 m.		3,0	„ 34 m.	44	3,0
„ 38 m.	52	3,0	„ 35 m.		2,5
„ 39 m.		2,5	„ 36 m.	44	3,0
„ 40 m.	54	3,0	„ 37 m.		2,5
„ 41 m.		3,0	„ 38 m.	42	3,0
„ 42 m.	52	3,0	„ 39 m.		3,0
„ 43 m.		3,0	„ 40 m.	42	3,0
„ 44 m.	52	3,0	„ 41 m.		3,0
„ 45 m.		2,5	„ 42 m.	42	3,0
„ 46 m.	50	3,0	„ 43 m.		3,0
„ 47 m.		3,0	„ 44 m.	42	3,0
„ 48 m.	48	3,0	„ 45 m.		3,0
„ 49 m.		3,0	„ 46 m.	42	3,0
„ 50 m.	48	3,0	„ 47 m.		3,0

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
6 h. 48 m.	42	3,0	7 h. 6 m.	40	2,0
„ 49 m.		3,0	„ 7 m.		2,5
„ 50 m.	42	3,0	„ 8 m.	40	3,0
„ 51 m.		3,0	„ 9 m.		2,5
„ 52 m.	42	3,0	„ 10 m.	40	2,0
„ 53 m.		3,0	„ 11 m.		2,5
„ 54 m.	42	3,0	„ 12 m.	40	3,0
„ 55 m.		3,0	„ 13 m.		2,5
„ 56 m.	42	3,0	„ 14 m.	40	2,0
„ 57 m.		2,5	„ 15 m.		2,0
„ 58 m.	42	3,0	„ 16 m.	40	2,5
„ 59 m.		3,0	„ 17 m.		2,5
„ 60 m.	40	3,0	„ 18 m.	40	2,5
7 h. 1 m.		2,5	„ 19 m.		2,5
„ 2 m.	40	2,5	„ 20 m.	40	2,5
„ 3 m.		2,5	„ 21 m.		2,5
„ 4 m.	40	2,0	„ 22 m.	40	2,0
„ 5 m.		2,5	„ 23 m.		2,5

Versuch abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass selbst bei stundenlangem Durchströmen mit cetrarinhaltigem Blute das Froschherz nicht abgetödtet wird, dass es vielmehr fast unverändert weiter schlägt.

Protocoll 94 vom 5. V. Herz einer Temporarie wird um 11 h. zur Durchströmung vorbereitet.

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
11 h. 14 m.	52	3,0	11 h. 44 m.	52	3,0
„ 15 m.		2,5	„ 45 m.		3,0
„ 16 m.	52	2,5	„ 46 m.	54	3,0
„ 17 m.		3,0	„ 47 m.		3,0
„ 18 m.	52	3,5	„ 48 m.	52	3,0
„ 19 m.		3,0	„ 49 m.		3,0
„ 20 m.	54	3,0	„ 50 m.	54	3,0
„ 21 m.		3,0	„ 51 m.		3,0
„ 22 m.	52	3,0	„ 52 m.	54	3,0
„ 23 m.		3,0	„ 53 m.		3,0
„ 24 m.	54	3,0	„ 54 m.	54	3,0
„ 25 m.		3,5	„ 55 m.		3,0
„ 26 m.	48	3,5	„ 56 m.	52	3,0
„ 27 m.		3,0	„ 57 m.		3,0
„ 28 m.	52	3,0	„ 58 m.	52	3,0
„ 29 m.		3,0	„ 59 m.		3,0
„ 30 m.	52	3,0	„ 60 m.	52	3,0
„ 31 m.		3,0	12 h. 1 m.		3,0
„ 32 m.	52	3,0	„ 2 m.	52	3,0
„ 33 m.	Zusatz von 0,1 Cetrarin zu 50 ccm Flüssigkeit		„ 3 m.		2,5
			„ 4 m.	54	3,0
			„ 5 m.		3,0
„ 37 m.		3,0	„ 6 m.	54	3,0
„ 38 m.	52	3,0	„ 7 m.		3,0
„ 39 m.		3,5	„ 8 m.	54	3,0
„ 40 m.	52	2,5	„ 9 m.		3,0
„ 41 m.		3,0	„ 10 m.	54	3,0
„ 42 m.	52	3,0	„ 11 m.		3,0
„ 43 m.		3,0	„ 12 m.	52	3,0

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
12 h. 13 m.		3,0	12 h. 59 m.		3,0
„ 14 m.	52	3,0	„ 60 m.	48	3,0
„ 15 m.		3,0	1 h. 1 m.		2,5
„ 16 m.	52	3,0	„ 2 m.	48	3,0
„ 17 m.		3,0	„ 3 m.		2,5
„ 18 m.	52	3,0	„ 4 m.	46	3,0
„ 19 m.		3,0	„ 5 m.		2,5
„ 20 m.	52	3,0	„ 6 m.	48	2,5
„ 21 m.		3,0	„ 7 m.		2,5
„ 22 m.	52	3,0	„ 8 m.	44	2,5
„ 23 m.		3,0	„ 9 m.		2,5
„ 24 m.	52	3,0	„ 10 m.	44	3,0
„ 25 m.		3,0	„ 11 m.		3,0
„ 26 m.	52	3,0	„ 12 m.	44	3,0
„ 27 m.		3,0	„ 13 m.		2,5
„ 28 m.	52	3,0	„ 14 m.	44	3,0
„ 29 m.		3,0	„ 15 m.		3,0
„ 30 m.	52	3,0	„ 16 m.	44	2,5
„ 31 m.		3,0	„ 17 m.		3,0
„ 32 m.	52	3,0	„ 18 m.	44	3,0
„ 33 m.		3,0	„ 19 m.		3,0
„ 34 m.	52	3,0	„ 20 m.	44	2,5
„ 35 m.		3,0	„ 21 m.		2,5
„ 36 m.	52	3,0	„ 22 m.	44	2,5
„ 37 m.		3,0	„ 23 m.		2,5
„ 38 m.	52	3,0	„ 24 m.	44	2,5
„ 39 m.		3,0	„ 25 m.		2,5
„ 40 m.	52	3,0	„ 26 m.	44	2,5
„ 41 m.		3,0	„ 27 m.		2,5
„ 42 m.	52	3,0	„ 28 m.	44	2,5
„ 43 m.		3,0	„ 29 m.		2,5
„ 44 m.	52	3,0	„ 30 m.	44	2,5
„ 45 m.		3,0	„ 31 m.		2,5
„ 46 m.	50	2,5	„ 32 m.	44	2,5
„ 47 m.		3,0	„ 33 m.		2,5
„ 48 m.	50	2,5	„ 34 m.	44	2,5
„ 49 m.		3,0	„ 35 m.		2,5
„ 50 m.	50	2,5	„ 36 m.	44	2,5
„ 51 m.		3,0	„ 37 m.		2,5
„ 52 m.	50	2,5	„ 38 m.	44	2,5
„ 53 m.		3,0	„ 39 m.		2,5
„ 54 m.	50	2,5	„ 40 m.	44	2,5
„ 55 m.		3,0	„ 41 m.		2,5
„ 56 m.	50	2,5	„ 42 m.	44	2,5
„ 57 m.		3,0	„ 43 m.		2,5
„ 58 m.	48	2,5	„ 44 m.	44	2,5

Versuch abgebrochen.

Diese beiden Versuche stimmen in ihren Ergebnissen darin überein, dass das cetrarsaure Natron in einer Concentration von 1 : 500 selbst bei mehr als zweistündiger Dauer das am Williams'schen Apparate arbeitende Froschherz kaum zu schädigen vermag. Dies stimmt mit unsern Beobachtungen an ganzen Fröschen insofern überein, als wir dort (vergl. Seite 47) ausnahmslos constatirt haben, dass das Centralnervensystem das primum moriens ist und nicht das Herz. Unser Gift ähnelt in dieser Be-

ziehung z. B. dem Uran, von welchem Woroschilsky[1]) festgestellt hat, dass es zwar eins der stärksten Nervengifte ist, dass es aber am Williams'schen Apparate selbst bei fünfstündlicher Versuchsdauer keine irreparabeln Störungen hervorruft.

Der Blutflüssigkeit des Williams'schen Apparates grössere Dosen als 0,1 Cetrarin auf 50 ccm häufiger zuzusetzen habe ich unterlassen, weil am ganzen Frosch schon viel kleinere Dosen wirksam sind. Nur soviel habe ich festgestellt, dass bei viel grösseren Dosen das Herz allerdings in seiner Vitalität geschwächt wird und eine halbzusammengezogene Form annimmt.

Aus diesen am Kaltblüterherzen gewonnenen Ergebnissen lässt sich natürlich kein directer Schluss auf das Verhalten des Warmblüterherzens ziehen. Darüber soll uns vielmehr erst die nachfolgende Versuchsreihe Aufschluss geben.

6. Versuche über die Wirkung des Cetrarins auf den Blutdruck.

Versuchsanordnung. Nach dem Aufbinden des Thieres wird die Vena jugularis sinistra und die Carotis dextra freigelegt und in beide centralwärts eine Canüle eingeführt; die Arteriencanüle wird mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Die Blutdruckshöhen beziehen sich auf mm Quecksilber.

Protocoll 95. 28. III. 4 h. Nm. Katze von 2,6 kg.

4 h. 30 m.: Blutdruck 160 — 180; Puls 180 pro Min.
„ 35 m.: „ 159 — 170; „ 192 „ „
„ 40 m.: „ 170 — 190; „ 164 „ „
„ 45 m.: „ 150 — 170; „ 176 „ „

4 h. 46 m.: In die Jugularvene werden 95 mg Cetrarin injicirt. Keine sofortige Aenderung.

4 h. 48 m.: Blutdruck 170 — 176; Puls 178 pro Min.
„ 52 m.: „ 130 — 170; „ 180 „ „
„ 53 m.: „ 150 — 180; „ 192 „ „
„ 55 m.: „ 170 — 190; „ 208 „ „
„ 57 m.: „ 190 — 210; } die Katze ist sehr
„ 58 m.: „ 160 — 186; } aufgeregt.

4 h. 59 m: Injection II von 25 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. — m.: Blutdruck 150 — 170; }
„ 2 m.: „ 150 — 160; } Puls über 200 pro Min.
„ 4 m.: „ 150 — 170; }

5 h. 5 M.: Injection III von 25 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 9 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 11 m.: „ 170 — 190; die Katze aufgeregt.
„ 13 m.: „ 150 — 170; Puls über 200 pro Min.

5 h. 14 m.: Injection IV von 50 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 16 m.: Blutdruck 120 — 160;
„ 18 m.: „ 130 — 160; Puls 208 pro Min.
„ 20 m.: „ 130 — 160;
„ 22 m.: „ 126 — 166;
„ 24 m.: „ 130 — 160; „ 208 „ „

---

1) Ueber die Wirkungen des Urans. Arbeiten des pharmakol. Inst. zu Dorpat, hrsgbn. von Kobert, Bd. 5, 1890, p. 34.

5 h. 25 m.: Injection V von 75 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 28 m.: Blutdruck 140 — 160;
„ 30 m.: „ 150 — 170;
„ 32 m.: „ 146 — 168;
„ 34 m.: 5 150 — 170;
} Puls zwischen 190 und 200 pro Min. schwankend.

5 h. 35 m.: Injection VI von 75 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 36 m.: Blutdruck 160 — 180;
„ 38 m.: „ 150 — 170;
„ 40 m.: „ 140 — 168;
} Puls zwischen 180 und 190 pro Min. schwankend.

Der Versuch wird unterbrochen, die Katze absichtlich entblutet.

Protocoll 96. 29. III. 4 h. Nm. Kaninchen von 1,3 kg.

4 h. 35 m.: Blutdruck 160 — 180; Puls 200 pro Min.
„ 40 m.: „ 170 — 180; „ 208 „ „
„ 45 m.: „ 150 — 170;
„ 50 m.: „ 150 — 170;
„ 55 m.: „ 150 — 170; „ 196 „ „
5 h. — m.: „ 150 — 170;

5 h. 2 m.: Injection I von 20 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 5 m.: Blutdruck 156 — 178;
„ 7 m.: „ 160 — 180; Puls 196 pro Min.
„ 9 m.: „ 156 — 168;
„ 11 m.: „ 150 — 170;
„ 13 m.: „ 150 — 170; „ 208 „ „
„ 15 m.: „ 150 — 170;

5 h. 16 m.: Injection II von 20 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 17 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 19 m.: „ 162 — 180;
„ 21 m.: „ 150 — 168;
„ 23 m.: „ 150 — 170;
„ 25 m.: „ 150 — 170;
} Puls um 200 pro Min. schwankend.

5 h. 26 m.: Injection III von 40 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 27 m.: Blutdruck 144 — 164; Puls 196 pro Min.
„ 29 m.: „ 140 — 160;
„ 31 m.: „ 150 — 170;
„ 33 m.: „ 150 — 170; „ 208 „ „
„ 35 m.: „ 150 — 170;

5 h. 36 m.: Injection IV von 40 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 37 m.: Blutdruck 160 — 180;
„ 39 m.: „ 156 — 176; Puls 208 pro Min.
„ 41 m.: „ 150 — 170;
„ 43 m.: „ 150 — 170;

5 h. 44 m.: Injection V von 60 mg in die Vene.

5 h. 45 m.: Blutdruck 144 — 180; das Thier ist aufgeregt.
„ 47 m.: „ 150 — 170; Puls 200 pro Min.
„ 49 m.: „ 150 — 170;

5 h. 50 m.: Injection VI von 60 mg in die Vene.

5 h. 51 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 53 m.: „ 150 — 170;
„ 55 m.: „ 150 — 170;
} Puls um 200 pro Min. schwankend.

Versuch unterbrochen. Das Kaninchen entblutet.

Protocoll 97. 2. IV. 4 h. Nm. Hündin von 4,4 kg.

4 h. 30 m.: Blutdruck 160 — 180; Puls 180 pro Min.
„ 35 m.: „ 150 — 170;
„ 40 m.: „ 160 — 180; „ 180 „ „
„ 45 m.: „ 160 — 180;
„ 50 m.: „ 160 — 180;
„ 55 m.: „ 160 — 189; „ 176 „ „

4 h. 56 m.: Injection I von 20 gm Cetrarin in die Vene. Keine sofortige Aenderung.

4 h. 57 m.: Blutdruck 154 — 176;
„ 59 m.: „ 169 — 176; Puls 172 pro Min.
5 h. 1 m.: „ 169 — 180;
„ 3 m.: „ 169 — 180;

5 h. 4 m.: Injection II von 20 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 5 m.: Blutdruck 159 — 170; Puls 180 pro Min.
„ 7 m.: „ 150 — 168;
„ 9 m.: „ 160 — 180;
„ 11 m.: „ 160 — 180; „ 180 „ „

5 h. 12 m.: Injection III von 40 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 13 m.: Blutdruck 160 — 180; Puls 180 pro Min.
„ 15 m.: „ 160 — 180;

5 h. 16 m.: Injection IV von 80 mg Cetrarin in die Vene.

5 h. 17 m.: Blutdruck 144 — 168;
„ 19 m.: „ 156 — 176; Puls 180 pro Min.
„ 21 m.: „ 160 — 180;
„ 23 m.: „ 160 — 180;
„ 25 m.: „ 160 — 180; „ 180 „ „

Versuch unterbrochen; der Hund entblutet.

Protocoll 98. 39. III. 4 h. Nm. Katze von 2,8 kg.

4 h. 35 m.: Blutdruck 156 — 189; Puls 180 pro Min.
„ 40 m.: „ 150 — 170;
„ 45 m.: „ 150 — 170;
„ 50 m.: „ 150 — 170;
„ 55 m.: „ 150 — 170;
5 h. — m.: „ 150 — 170; „ 184 „ „

5 h. 1 m.: Injection I von 20 mg Cetrarin subcutan.

5 h. 2 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 4 m.: „ 150 — 170;
„ 6 m.: „ 150 — 170;

5 h. 7 m.: Injection von 40 mg Cetrarin subcutan.

5 h. 8 m.: Blutdruck 146 — 168; Puls 160 pro Min.
„ 10 m.: „ 150 — 170;
„ 12 m.: „ 150 — 170;

5 h. 13 m.: Injection III von 60 mg Cetrarin subcutan.

5 h. 14 m.: Blutdruck 150 — 180; die Katze aufgeregt.
„ 16 m.: „ 152 — 178; Puls 172 pro Min.
„ 18 m.: „ 150 — 170;
„ 20 m.: „ 150 — 170;

5 h. 21 m.: Injection IV von 100 mg Cetrarin subcutan.

5 h. 22 m.: Blutdruck 140 — 180; die Katze stark aufgeregt.
„ 24 m.: „ 146 — 170;
„ 26 m.: „ 150 — 170;
„ 28 m.: „ 150 — 170;
„ 30 m.: „ 150 — 170; Puls 164 pro Min.

Der Versuch unterbrochen; die Katze entblutet.

Die oben angeführten Versuche scheinen mir zur Genüge darzuthun, dass bei Kaninchen, Katzen und Hunden die Einführung von Cetrarsäure als Natronsalz in die Blutbahn keine wesentliche Steigerung des Blutdruckes hervorruft. Damit ist bewiesen, dass Traube's Hypothese [1]) und die dazu passenden Versuchs-

1) Siehe oben S. 25.

ergebnisse von H. Köhler,[1]) Popow[2]) und Fortunatoff[3]) nicht richtig sind, und dass die günstige Wirkung des Cetrarins auf Patienten, falls dieselbe überhaupt vorhanden ist, eine andere Grundlage haben muss. Mir ist unverständlich, wie vier Autoren bei ihren Blutdruckversuchen zu ganz anderen Resultaten haben kommen können als ich. Ob Nothnagel und Rossbach, welche jetzt die Hauptvertreter der Traube'schen Ansicht von der blutdrucksteigernden Wirkung der Bittermittel sind, eigene Versuche in dieser Hinsicht angestellt haben, weiss ich nicht; in ihrem Buche finde ich jedenfalls darüber nichts.

7. Versuche über die Wirkung des Cetrarins auf die Gallenabsonderung.

Ich habe Seite 33 erwähnt, dass über die Einwirkung des Cetrarins auf die Gallenabsonderung namentlich von Fortunatoff Versuche angestellt worden sind. Das Ergebniss derselben ist, dass das Cetrarin den Gallenfluss intensiv und extensiv steigert, die Concentration der Galle aber dabei herabsetzt. Da wir ein derartig wirkendes Mittel therapeutisch sehr gut gebrauchen können, so hat E. Merck unter Beziehung auf Fortunatoff das Cetrarin wieder neu auf den Markt gebracht. Eine Bestätigung der Angaben meines russischen Collegen liegt aber bisher noch nicht vor. Da ich nun bei den vielen Versuchen, welche Dr. Stadelmann in Dorpat über Cholagoga hat anstellen lassen, mit eigenen Augen gesehen habe, wie dringend nothwendig gerade auf diesem Gebiete Skepsis ist, so beschloss ich eigene Versuche zum Zweck der Controlle der Experimente von Fortunatoff anzustellen. Meine Versuche zerfallen in zwei Gruppen, nämlich in solche an Thieren mit acuter und in solche mit chronischer Gallenfistel.

a. Versuche an Thieren mit einer acuten Gallenfistel.

Versuchsanordnung: Die Vena jugularis sinistra wird bloss gelegt und in dieselbe centralwärts eine Injectionscanüle eingebunden und die Oeffnung derselben verschlossen. Tracheotomie. Leichte Curarisation. Künstliche Respiration. Dann wird die Bauchhöhle eröffnet und der Gallengang vor der Einmündung in den Darm unterbunden, hierauf die Gallenblase mittelst einer Pincette hervorgezogen und am Fundus eröffnet. Die abfliessende Galle wird aufgefangen. Dann wird in die Oeffnung eine dicke, rechtwinklig gebogene Canüle weit eingeführt und fest eingebunden. Das andere Ende der Canüle, welches senkrecht nach unten hängt und dünn ausgezogen ist, wird in ein enges Maasscylinderchen geleitet. Sodann wird das Thier in den uns schon bekannten Wärmekasten gebracht. Im dritten Stabe der nachstehenden Tabellen sind die Marken angegeben, bis zu welchen in dem von unten nach oben graduirten Cylinderchen die Galle steht. Dass die Thiere während des Versuches völlig bewegungslos liegen mussten, ist selbstverständlich. Wo ich selbst durch eine Hantirung ein Ausfliessen von Galle veranlasst habe, ist dies besonders angegeben. Alle Zahlen bedeuten ccm.

---

1) Siehe oben S. 27. 2) Siehe oben S. 28. 3) Siehe oben S. 31.

Protocoll 99. 23. III. 9 h. 30 m. Katze von 3,2 kg.; Puls 180 pro Minute. Beginn der Operation 9 h. 40 m., Ende derselben 10 h. 15 m.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 20 m.	186	0,9		Magen und Därme sehr gut sichtbar.
„ 25 „		1,0	0,1	Die Därme und Magen liegen ganz ruhig.
„ 30 „	192	1,1	0,1	Desgleichen.
„ 40 „		1,8	0,7	Vermehrter Gallenfluss infolge einer Hantirung am Thier.
„ 50 „	184	1,9	0,1	Magendarmcanal liegt ruhig.
11 h — m.		2,0	0,1	„ „ „
„ 10 „	188	2,1	0,1	„ „ „
„ 20 „		2,2	0,1	„ „ „
„ 30 „	188	2,3	0,1	„ „ „
„ 31 „	186			In die Jugularvene wird 0,02 Cetrarin injicirt.
„ 40 „		2,4	0,1	Die Därme bewegen sich ziemlich schwach; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 50 „		2,4	0	Der Magen bewegt sich schwach.
„ 51 „				In die Jugularvene wird 0,04 Cetrarin eingeführt.
12 h — m.	188	2,4	0	Därme und Magen liegen ganz ruhig.
„ 10 „		2,5	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 20 „	192	2,6	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 21 „				In die Jugularvene wird 0,04 Cetrarin eingeführt.
„ 30 „		2,7	0,1	Därme und Magen liegen ganz ruhig.
„ 40 „	192	2,8	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 50 „		2,9	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 51 „				In die Jugularvene wird 0,04 Cetrarin eingeführt.
1 h. — m.	188	3,1	0,2	Därme und Magen liegen still.
„ 10 „		3,4	0,3	„ „ „ „ „
„ 20 „		3,6	0,2	„ „ „ „ „
„ 30 „	184	3,7	0,1	„ „ „ „ „
„ 31 „				Es wird in in die V. jugularis 0,09 Cetrarin eingeführt.
„ 40 „		3,9	0,2	Därme und Magen liegen still.
„ 50 „		4,3	0,4	„ „ „ „ „
2 h. — „	168	4,7	0,3	„ „ „ „ „
„ 10 „		4,9	0,2	„ „ „ „ „
„ 20 „		4,9	0	Die Katze stirbt ohne irgend welche Erscheinungen.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes. In der abgeflossenen Galle konnte ich kein Cetrarin nachweisen.

Binnen einer ganzen Stunde floss vor der Vergiftung der Katze regelmässig je 0,1 ccm Galle pro 10 Minuten aus; nach der Einspritzung des Cetrarins ins Blut in recht grossen Dosen stieg die Absonderung zeitweise auf das Dreifache bis Vierfache. Die Bewegungen des Magens und der Därme waren in diesem Versuche auffallend schwach und hörten schon nach der zweiten Injection für immer auf.

Protocoll 100. 25 III. 9 h. 30 m. Katze von 3,5 kg; Puls 180 pro Min.; Beginn der Operation 10 h.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 30 m.	196			In den Kasten gebracht. Därme und Magen gut sichtbar. Der letztere auffallend ausgedehnt.
„ 35 „	192	0		Magen und Därme liegen ruhig.
„ 45 „	192	0,7	0,7	Thier wird mechanisch bewegt.
„ 55 „		1,1	0,4	Magen und Därme liegen ruhig.
11 h. 5 m.	200	1,3	0,2	„ „ „ „ „
„ 15 „		1,4	0,1	„ „ „ „ „
„ 25 „		1,5	0,1	„ „ „ „ „
„ 35 „	192	1,6	0,1	„ „ „ „ „
„ 36 „				Injection I von 0,02 Cetrarin in die Vene.
„ 45 „	160	1,9	0,3	Seit 8 Minuten bewegen sich Därme und Magen lebhaft.
„ 55 „		2,2	0,3	
12 h. 5 m.		2,5	0,3	Därme und Magen bewegen sich lebhaft.
„ 6 „				Injection II von 0,10 Cetrarin in die Vene.
„ 15 „	180	2,9	0,4	Am Darm starke peristaltische Bewegungen; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 25 „		3,3	0,4	Desgleichen.
„ 35 „		3,5	0,2	„
„ 45 „		3,7	0,2	„
				Neues Curare, da das Thier zu zucken anfängt.
„ 55 „	184	3,9	0,2	Am Darm starke peristaltische Bewegungen; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 56 „				Injection III von 0,10 Cetrarin in die Vene.
1 h. 5 m.		4,2	0,3	Der Magen liegt noch immer ganz ruhig; die Darmperistaltik lässt etwas nach.
„ 15 „		4,2	0	
„ 25 „		1,7	0	Der Magen ganz ruhig; die Darmperistaltik lässt noch mehr nach.
„ 35 „	160	1,7	0	Desgleichen.
„ 45 „		1,7	0	„
„ 55 „	156	1,7	0	„
„ 56 „				Injection IV von 0,06 Cetrarin in die Vene.
2 h. 5 m.		1,7	0	Der Magen ganz ruhig; auch die Darmperistaltik fast vorüber.
„ 10 „	144	1,7	0	Desgleichen.
„ 20 „	120	1,7	0	„
„ 30 „	0	1,7	0	Magen und Darm bleibt ruhig, obwohl die Katze todt ist.

Die Autopsie weist nichts Abnormes nach. In der Galle kein Cetrarin nachzuweisen.

Dieser Versuch liefert einen Beweis, dass grosse Dosen von 0,02 bis 0,10 Cetrarin in die Blutbahn einer Katze eingeführt die Gallenabsonderung erst anregen aber dann sehr bald lähmen. Magenbewegungen waren nur anfangs wahrzunehmen; dann folgt ein Stadium der Darmperistaltik, auf welches zum Schluss ein Stadium der Darmlähmung folgt.

Protocoll 101. 28. III. 9 h. 30 m. Katze von 3,1 kg; Puls 180 pro Min.; Beginn der Operation 9 h. 50 m.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 25 m.	176			In den Kasten gebracht. Därme und Magen gut sichtbar. Sie liegen ganz still.
„ 30 „		0		Därme und Magen noch ganz ruhig.
„ 40 „		0,6	0,6	„ „ „ „ „ „
„ 50 „	176	1,1	0,5	„ „ „ „ „ „
11 h. — m.		1,3	0,2	„ „ „ „ „ „
„ 10 „		1,4	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 20 „	184	1,5	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 30 „		1,6	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 40 „		1,7	0,1	„ „ „ „ „ „
„ 50 „	180	1,8	0,1	Die Därme und der Magen ganz ruhig.
„ 51 „				Es wird subcutan 0,02 Cetrarin applicirt.
12 h. — m.		1,9	0,1	Seit ungefähr 7 Minuten bewegen sich die Därme und der Magen ziemlich lebhaft.
„ 10 „	176	2,0	0,1	Därme und Magen liegen wieder ruhiger.
„ 11 „				Es wird subcutan 0,04 Cetrarin applicirt.
„ 20 „		2,2	0,2	Die Därme bewegen sich peristaltisch; der Magen contrahirt sich ganz stark und regelmässig, d. h. vom Fundus aus bis zum Pylorus hin. Man kann 7—8 Contractionen in einer Minute zählen.
„ 30 „		2,4	0,3	Desgleichen.
„ 40 „	176	2,7		Die Bewegungen lassen nach.
„ 41 „				Es wird subcutan 0,10 Cetrarin applicirt.
„ 50 „		2,9	0,2	{ Die Därme bewegen sich lebhaft; der Magen liegt still.
1 h. — m.	160	3,0	0,1	Desgleichen.
„ 10 „	164	3,1	0,1	„
„ 11 „				Es wird wieder 0,10 Cetrarin applicirt.
„ 20 „		3,3	0,2	Die Därme bewegen sich lebhaft; der Magen liegt still.
„ 30 „		3,4	0,1	Auch die Därme liegen still.
„ 40 „	170	3,5	0	„
„ 50 „		3,5	0	„
2 h. — m.		3,5	0	„
„ 10 „	0			Die Katze ist gestorben ohne irgend welche Erscheinungen.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes; in der Galle kein Cetrarin nachzuweisen.

Dieser Versuch ergiebt hinsichtlich der Gallenabsonderung nach subcutaner Application von Cetrarin bei Katzen dasselbe, was wir bereits nach intravenöser Application desselben Giftes gesehen haben, nämlich vorübergehende Steigerung.

Protocoll 102. 29. III. 9 h. 30 m. Hündin von 4,2 kg; Puls 160 pro Min.; Beginn der Operation 9 h. 50 m.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 35 m.	164			In den Wärmekasten gebracht. Magen und Darm gut sichtbar.
„ 40 „		0		Därme und Magen ganz ruhig.
„ 50 „	170	0,4	0,4	Lage des Thieres noch etwas geändert,
11 h. — m.		0,9	0,5	wodurch Galle ausgepresst wird.
„ 10 „	176	1,0	**0,1**	Magen und Därme liegen ruhig.
„ 20 „		1,1	**0,1**	„ „ „ „ „
„ 30 „		1,2	**0,1**	„ „ „ „ „
„ 40 „	168	1,3	**0,1**	„ „ „ „ „
„ 50 „		1,4	**0,1**	„ „ „ „ „
„ 51 „				Es wird in die V. jugularis 0,02 Cetrarin eingespritzt.
12 h. — m.		1,5	**0,1**	Seit 8 Minuten contrahirt sich der Magen stark und regelmässig, d. h. vom Fundus aus bis zu dem Pylorus hin; man kann in einer Minute 6—7 Contractionen zählen.
„ 10 „	164	1,6	**0,1**	Der Magen contrahirt sich ebenso wie früher; die Därme liegen still.
„ 10 „				Es wird in die V. jugularis 0,04 Cetrarin injicirt.
„ 20 „		1,7	**0,1**	Der Magen lässt in der Intensität der Bewegungen nach; die Därme dagegen bewegen sich seit 6—7 Min. sehr lebhaft.
„ 30 „		1,9	**0,2**	Lebhafte Darmbewegungen.
„ 40 „	160	2,0	**0,1**	„ „
„ 41 „				Es wird in die V. jugularis 0,10 Cetrarin injicirt.
„ 50 „		2,2	**0,2**	Magen und Därme liegen stiller.
1 h. — m.		2,3	**0**	„ „ „ „ ganz still.
„ 10 „	160	2,3	**0**	„ „ „ „ „ „
„ 20 „		2,3	**0**	„ „ „ „ „ „
„ 30 „	124	2,3	**0**	„ „ „ „ „ „
„ 40 „	0			Die Hündin ist todt. Der Tod trat ohne irgend welche Erscheinungen ein.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes. In der Galle kein Cetrarin nachzuweisen.

Dieser Versuch ergiebt, dass nach intravenöser Application von Cetrarin bei Hunden wie bei Katzen die Gallenmenge erst etwas steigt, um dann auf Null zu sinken.

Protocoll 103. 1. IV. 9 h. 10 m. Kleiner Hund von 4,0 kg; Puls 180; Beginn der Operation 9 h. 50 m.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 15 m.	180			In den Wärmekasten gebracht. Magen und Darm sichtbar; sie liegen ganz still.
„ 20 „		0		Magen und Darm liegen ruhig.
„ 30 „		1,7	0,7	Lagerung des Thieres noch etwas ver-
„ 40 „		1,4	0,7	bessert.

Zeit	Puls	Galle steht bis	Abges. pro 10 m.	Befund an Magen und Darm
10 h. 50 m.		1,6	0,2	Magen und Darm liegen ruhig.
11 h. — m.		1,6	0,2	" " " " "
" 10 "		2,0	0,2	" " " " "
" 20 "	176	2,2	0,2	" " " " "
" 21 "				Es wird subcutan 0,04 Cetrarin eingespritzt.
" 30 "		2,4	0,2	Der Magen contrahirt sich stark und regelmässig. Die Därme bewegen sich schwach peristaltisch.
" 40 "		2,6	0,2	Desgleichen.
" 50 "	172	2,8	0,2	"
" 51 "				Es wird subcutan 0,08 Cetrarin injicirt.
12 h. — m.		3,1	0,3	Die Därme bewegen sich deutlich; der Magen liegt ganz ruhig.
" 10 "		3,4	0,3	Desgleichen.
" 20 "		3,6	0,2	"
" 30 "		3,6	0	"
" 30 "				Es wird subcutan 0,10 Cetrarin injicirt.
" 40 "		3,8	0	Auch die Därme liegen still.
" 50 "		3,8	0	"
1 h. — m.		3,8	0	"
" 10 "	168	3,8	0	"
" 20 "		3,8	0	"
" 30 "				Der Hund ist todt; der Tod trat ohne irgend welche Erscheinungen ein.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes; die Galle enthält kein Cetrarin.

Dieser Versuch stimmt zu den vorigen; er ergiebt dasselbe für Hunde, was Versuch 101 für Katzen ergeben hatte.

Wir sehen also, wenn wir alle unsere Protocolle zusammenfassen, dass sowohl nach intravenöser als auch nach subcutaner Application von Cetrarin als Natronsalz bei Katzen und Hunden eine sehr bald vorübergehende Vermehrung der Gallensecretion eintritt, falls bei den Versuchsthieren eine acute Gallenfistel angelegt wurde. Dasselbe behauptete schon Fortunatoff, dessen Angaben ich hiermit also bestätige. Auf das Stadium der Gallenvermehrung folgt dann ein weiteres der Gallenverminderung. Es fragt sich jetzt nur, ob auch an Thieren mit chronischer Gallenfistel dieselbe Wirkung wahrnehmbar ist.

b. Versuche an einem Thiere mit chronischer Gallenfistel.

Bei Untersuchung der Gallenabsonderung eines Thieres mit chronischer Gallenfistel benutzte ich unter freundlicher Leitung Dr. Stadelmann's den bekannten Vierordt'schen Apparat für quantitative Spectralanalyse.[1] Den leitenden Faden zu meinen Untersuchungen fand ich in einem Buche von Vierordt,[2] das sich speciell sehr viel mit der Galle beschäftigt. In Kürze war die Versuchsanordnung folgende.

1) Karl Vierordt, die Anwendung des Spectralapparates, Tübingen 1873.
2) Karl Vierordt, die quantitative Spectralanalyse, Tübingen 1876.

Der zu meinen Untersuchungen benutzte grosse Hund, dem am 24. IX. 1888 von Herrn Dr. Stadelmann zu anderen Zwecken eine chronische Gallenfistel angelegt worden war, stand während des Versuches in einer Matratze eingeschnallt. Die Wunde war längst geheilt. In der Fistel selbst befand sich ein elastischer Katheder, der durch einen durchbohrten Kork hindurch in ein kleines Kölbchen mündete, so dass es auf solche Weise möglich war, die Galle vollständig aufzufangen. Das Kölbchen wurde alle 2 Stunden am Tage (8 h. Vm. bis 8 h. A.) und alle 4 Stunden des Nachts (8 h. A. bis 8 Vm.) gewechselt, die in dem abgenommenen Kölbchen befindliche Galle filtrirt und davon 1 ccm in ein ad hoc praeparirtes Cylinderchen, das ganz genau 1 ccm Rauminhalt enthielt, gebracht und vor den unteren Spalt des Vierordt'schen Spectralapparates gestellt. Dieselbe wie auch der obere Spalt des Apparates konnte mittelst einer Mikrometer-Schraube verengt und erweitert werden. An den Schraubentrommeln befindet sich eine Scala, welche es gestattet, die jeweilige Weite des betreffenden Spaltes abzulesen.

Für gewöhnlich stand die obere Spalte entsprechend dem Theilstrich 208 der betreffenden Scala. Wenn man in beiden Spalten gleiche Helligkeit bekommen wollte, musste man natürlich auch die untere Spalte auf 208 stellen. Befindet sich nun vor der einen Hälfte ein Gefäss mit einer lichtabsorbirenden Flüssigkeit, so wird das entsprechende Spectrum verdunkelt, und wir können die beiden Spectra erst wieder gleich machen, wenn wir die andere Spaltenhälfte verengern. Aus dem Grade der Verengerung aber können wir die Concentration der Flüssigkeit nach der Formel $A = \frac{c}{e}$ berechnen, wo c die Concentration, A eine Constante, welche für jede farbige Flüssigkeit durch besondere Versuche bestimmt werden muss, und e den negativen Logarithmus der nach dem Durchgange durch die Flüssigkeit restirenden Lichtquote bedeutet. Auf solche Weise wurde die absolute und die relative Menge des Farbstoffs und der Galle berechnet. Durch Addiren der Summen, die alle 2 resp. 4 Std. abflossen, bekam ich die gesammte Menge der binnen 12 Std. abgeflossenen Galle. Dieselbe wurde in einer Schale aufgefangen, abgedampft, mit Alkohol extrahirt, und nach der Eindampfung des Alkoholextractes wurden die Gallensäuren bestimmt. Die Zahlen des dritten Stabes bedeuten Milligramme.

So viel halte ich für nöthig von der Versuchsanordnung bei der quantitativen Spectralanalyse der Galle auszusagen. Näher kann ich hier darauf nicht eingehen und muss vielmehr wegen aller Einzelheiten auf die zwei angeführten Vierordt'schen Bücher verweisen.

Ich muss noch hervorheben, dass der Hund regelmässig um 8 h. Vm. und 8 h. A. zu fressen bekam und zwar je 300 ccm Milch, 200 g Weissbrod und 400 g frisches Rindfleisch. Das Fleisch war vorher ganz sorgfältig von Fett, Sehnen und Knochen gereinigt worden und wurde, in kleine Stückchen zertheilt, dem Hunde verabreicht.

Ich beginne mit Anführung zweier Protocolle von Tagen, wo der Hund kein Cetrarin erhielt (Normalversuche) und bemerke dazu, dass die gefundenen Zahlen mit den von anderen Experimentatoren an diesem Hunde gewonnenen Zahlen übereinstimmen. Wo nichts weiter angegeben ist, bedeuten die angeführten Stunden Tagesstunden.

Protocoll 104. 7. VI. 1889. Normalversuch.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in ‰₀	
8 h. — 10 h.	18	8,46	4,70	
10 „ — 12 „	15	4,76	3,18	
12 „ — 2 „	7,5	4,94	6,59	
2 „ — 4 „	22,5	12,24	5,44	
4 „ — 6 „	20	8,63	4,31	
6 „ — 8 „	19	10,38	5,46	
In 12 Std.	102,0	49,41	4,84	Die Gallensäuren

wurden von Dr. Nissen zu anderen Zwecken verbraucht und konnten daher nicht bestimmt werden.

Protocoll 105. 19. VI. 1889. Normalversuch.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in ‰₀	Gallensäuren
8 h. — 10 h.	19,5	9,01	4,11	
10 „ — 12 „	15	6,68	4,45	
12 „ — 2 „	12	7,44	6,20	
2 „ — 4 „	23	9,45	4,11	
4 „ — 6 „	24,5	11,19	4,57	
6 „ — 8 „	22	11,36	5,12	
In 12 Std.	116,0	55,13	4,75	2,582

Ich bemerke ausdrücklich, dass bei einigen weiteren Versuchen anderer Autoren an diesem Hunde die Gallensäuren etwas reichlicher vorhanden waren als gerade in diesem Versuche.

Protocoll 106. 20. VI. 1889.
1,0 Cetrarin per os mit dem Futter früh Morgens.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in ‰₀	Gallensäuren
8 h. — 10 h.	10	5,45	5,45	
10 „ — 12 „	6	3,95	6,58	
12 „ — 2 „	20,5	13,68	6,67	
2 „ — 4 „	20	10,21	5,10	
4 „ — 6 „	25	12,98	5,19	
6 „ — 8 „	20	9,93	4,96	
In 12 Std.	101,5	56,20	5,53	3,030

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in ‰₀	Gallensäuren
8 h. — 12 h.	25	16,19	6,47	
12 „ — 4 „	45	18,84	4,19	
4 „ — 8 „	27	14,49	5,33	
In 12 Std.	97	49,52	5,10	2,295

Protocoll 107. 22. VI. 1889.

0,5 Cetrarin per os mit dem Futter früh Morgens.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	20	11,68	5,84	
10 „ — 12 „	14	9,65	6,89	
12 „ — 2 „	12	8,84	7,37	
2 „ — 4 „	23	14,43	6,27	
4 „ — 6 „	19	12,47	6,56	
6 „ — 8 „	18	10,95	6,08	
In 12 Std.	106	68,02	6,41	3,190

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 12 h.	36	20,81	5,78	
12 „ — 4 „	56	31,83	5,68	
4 „ — 8 „	21	13,05	6,21	
In 12 Std.	113	65,69	5,81	3,025

Protocoll 108. 24. IV. 1889.

Subcutan 0,5 cetrarsaures Natron (0,5 Cetr. + 0,2 Na_2CO_3 in 40 ccm H_2O) früh Morgens.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	18	16,35	9,08	
10 „ — 12 „	18	8,74	4,86	
12 „ — 2 „	24	17,58	7,32	
2 „ — 4 „	26	18,79	7,22	
4 „ — 6 „	17	10,01	5,89	
6 „ — 8 „	13	6,19	4,76	
In 12 Std.	116	77,66	6,69	2,193

Den Versuch während der Nacht fortzusetzen schien mir überflüssig, da die Wirkung nach der Subcutaninjection unseres Mittels doch wohl in die ersten zwölf Stunden fallen musste.

Ich meine aus den Versuchen schliessen zu dürfen, dass auf die 12 bis 24stündige Gallenabsonderung eines grossen Hundes mit chronischer Gallenfistel die stomachale und die subcutane Einführung von Cetrarin in mässigen Dosen keine wahrnehmbare Einwirkung hat, während bei Thieren mit acuter Gallenfistel eine Einwirkung wohl nachweisbar war. Ich glaube, dass die beiden Versuchsreihen sich nicht widersprechen, sondern in der Weise erklärt werden müssen, dass eine geringe zeitliche Verschiebung der Gallenabsonderung durch unser Mittel ein-

tritt (erst Steigerung, dann Verminderung), welche bei der Methode der Tropfenzählung am curarisirten Thiere wohl nachweisbar ist, bei Bestimmung der zweistündigen Portionen aber nicht erkannt werden kann.

Damit sind meine Versuche an Thieren beendigt, und ich habe nun die aus denselben sich ergebenden Schlussfolgerungen für die Behandlung von kranken Menschen zu ziehen:

1) So giftig das Cetrarin bei Einführung ins Unterhautbindegewebe oder gar ins Blut auch wirkt, so ist es doch bei stomachaler Darreichung kleiner Dosen (0,2) selbst für kleine Thiere ohne störende Einwirkung, so dass man also ohne Bedenken selbst zarten Patienten es reichen kann.

2) Fast ausnahmslos traten nach kleinen Dosen des Mittels Magenbewegungen, von der Cardia zum Pylorus hin, ein. Daher wird das Mittel als Entleerungsmittel des überfüllten Magens nach dem Darme hin vielleicht anwendbar sein. Auch bei motorischer Schwäche des Magens erscheint es mir recht indicirt zu sein.

3) In etwas grösseren Dosen macht das Cetrarin bei Thieren Darmbewegungen und Durchfall. Es wird sich daher empfehlen, dasselbe als mildes Laxans bei den verschiedensten Formen von chronischer Obstipation su versuchen. Man wird es, wo man die Magenwirkung ausschliessen will, als freie Cetrarsäure verabreichen, die den Magen ungelöst passirt, im Darm aber sich langsam und vollständig löst.

4) In allen Fällen fast zeigte sich bei der Section meiner Versuchsthiere die Schleimhaut des Magendarmkanals blutreicher und succulenter als bei nicht vergifteten Thieren. Daher scheint mir das Mittel bei Chlorose in ähnlicher Weise wie das Eisen nach der Theorie einiger Pharmakologen indicirt, um die anämische Magendarmschleimhaut hyperaemisch zu machen und dadurch den Verdauungsprocess zu begünstigen. Auch die oben besprochene Wirkung auf die Gallenabsonderung dürfte dazu beizutragen im Stande sein.

5) Endlich hat sich das Cetrarin bei allen Warmblütern als nervöses Excitans erwiesen, welches sogar heftige Convulsionen machen kann. Es wäre denkbar, dass auch diese Wirkung z. B. bei deprimirten Geisteskranken die abführende unterstüzt.

Ich komme weiter unten bei meinen eigenen Versuchen an Menschen auf diese Wirkungen zurück, möchte aber zunächst erst über die Thierversuche mit einem zweiten Bittermittel sprechen.

II. Exostemmin.

Nachdem ich das bittere Princip einer schon längst bekannten Droge, der Cetraria islandica, das Cetrarin, auf seine pharmakologische Wirkung untersucht hatte, schien es mir von Interesse, auch einen neuen, noch ganz unbekannten stickstofffreien Bitterstoff in gleicher Weise zu prüfen. Es war dieser Bitterstoff von der Firma Merck in

Darmstadt aus einer „unbekannten“ afrikanischen Rinde dargestellt worden. Die betreffende Droge, von Herrn Professor Dragendorff untersucht, erwies sich jedoch dem Aeussern, dem mikroskopischen Baue und dem Geschmacke nach mit grösster Wahrscheinlichkeit als die von Exostemma floribundum Willd. s. Cinchonia floribunda Sw. (Rubiaceae) oder einer ihr sehr nahestehenden Species. Als falsche Chinarinde hat diese Droge eine gewisse Rolle gespielt, scheint aber pharmakologisch nie genauer untersucht worden zu sein. Ich will dabei nicht verschweigen, dass man für gewöhnlich die Antillen und die Karibischen Inseln als Heimath dieser Droge angiebt, indessen könnte dieselbe ja auch in Afrika vorkommen oder durch ein Schiff zufällig nach einem westafrikanischen Hafen gebracht worden sein. Ich werde diesen Bitterstoff als „Exostemmin“ im Nachstehenden bezeichnen. Von den vielen neuen Bitterstoffen wurde gerade dieser der pharmakologischen Prüfung unterworfen, weil er stärker bitter schmeckt als alle andern mir zugängigen, nämlich noch bei einer Verdünnung von 1 : 60000. Das Exostemmin löst sich wie das Cetrarin weder in kaltem, noch in warmem Wasser, wohl aber bei Zusatz von etwas Na_2CO_3. Es ist ein gelblich-grünes, intensiv bitter schmeckendes Pulver von geringem Aschengehalt. Zu meinen Versuchen benutzte ich eine Lösung, die auf 1,0 Exostemmin 200 ccm Wasser und 4 bis 5 Tropfen einer gesättigten Na_2CO_3-Lösung enthielt. 1 ccm der Giftlösung enthielt also 5 mg Exostemmin.

1. Versuche über die toxische Wirkung des Exostemmins.

a. Bestimmung der tödtlichen Dose für Frösche und Allgemeinerscheinungen bei diesen Thieren.

Protocoll 109. 15. IV. 12 h. Einem Frosche von ungefähr 30 g werden subcutan 10 mg Exostemmin applicirt. Gegen 3 h. Nm. erträgt der Frosch die Rückenlage, reagirt aber noch auf elektrische Reize. — 3 h. 30 m. ist er todt.

Autopsie. Herz stark zusammengezogen, weisslich.

Protocoll 110. 15. IV. 3 h. 30 m. Drei Fröschen von 30—40 g werden je 10 mg Exostemmin subcutan applicirt. Gegen 7 h. Nm ertragen die Frösche die Rückenlage, reagiren aber auf Elektricität. Gegen 8 h. sind alle drei Frösche todt.

Autopsie. Herz blutleer, zusammengezogen.

Protocoll 111. 16. IV. 10 h. Vm. Einem Frosche von 35 g werden subcutan 7,5 mg Exostemmin applicirt. Am 17. IV. wird der Frosch früh todt aufgefunden.

Autopsie. Herz blass, zusammengezogen; Nieren blutreich.

Protocoll 112. 17. IV. 10 h. Vm. Drei Fröschen von 30—40 g werden subcutan je 7,5 mg Exostemmin applicirt. Gegen 8 h. Nm. ertragen die Frösche die Rückenlage, reagiren aber beim Betupfen mit Ammoniak prompt. Am 18. IV. werden früh alle drei Frösche todt gefunden.

Autopsie. Herz blass, zusammengezogen.

Protocoll 113. 18. IV. 9 h. Vm. Einem Frosche werden subcutan 5 mg Exostemmin applicirt. Am 19. IV. Mittags ist er reactionslos und um 8 h. Nm. todt.

Autopsie. Herz blass, zusammengezogen.

Protocoll 114. 19. IV. 8 h. Nm. Drei Fröschen von 30—40 g werden subcutan je 5 mg Exostemmin applicirt. Am 20. IV. gegen 3 h. Nm. ist der eine, gegen 6 h. auch die beiden anderen todt.

Die Autopsie ergiebt ein zusammengezogenes Herz und hyperämische Nieren.

Protocoll 115. 20. IV. 6 h. Nm. Drei Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 2,5 mg Exostemmin applicirt. Gegen 3 h. Nm. am 21. IV. ertragen alle

Frösche die Rückenlage und reagiren nur schwach auf Ammoniak, Essigsäure und sogar auf Elektricität, jedoch pulsirt das Herz noch bei allen ziemlich regelmässig. Gegen 8 h. Nm. sind zwei Frösche todt und am Morgen des 21. IV. auch der dritte.

Autopsie. Der gewöhnliche Befund.

Protocoll 116. 22. IV. 9 h. Vm. Drei Fröschen werden subcutan je 2,5 mg Exostemmin applicirt. Gegen Abend ertragen sie die Rückenlage, nehmen aber auf ziemlich schwache Reize hin ihre gewöhnliche Stellung wieder ein. Am Morgen des 23. IV. ertragen sie die Rückenlage nicht mehr, sind scheinbar ganz normal und bleiben alle drei am Leben.

Protocoll 117. 23. IV. Vm. Sechs Fröschen von 30—40 g werden subcutan je 2,5 mg Exostemmin applicirt. Binnen 36 Stunden werden fünf Frösche todt gefunden, der sechste aber erholt sich und bleibt am Leben.

Die Autopsie weist bei allen Thieren blasse, zusammengezogene Herzkammern nach, zwei derselben zeigen auch starke Hyperämie der Nieren.

Protocoll 118. 24. IV. 8 h. Nm. Drei Fröschen werden je 4 mg Exostemmin subcutan applicirt. — 25. IV. 8 Vm. ist einer, gegen 3 h. Nm. sind auch die zwei anderen todt.

Autopsie. Ein zusammengezogenes Herz findet sich bei allen drei Thieren, Hyperämie der Nieren aber nur bei den beiden später gestorbenen.

Protocoll 119. 25. IV. 4 h. Nm. Drei Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 4 mg Exostemmin applicirt. Binnen 24 Stunden sind alle drei todt.

Die Autopsie weist die gewöhnlichen Erscheinungen nach.

Protocoll 120. 26. IV. 4 h. Nm. Zwei Fröschen werden je 3 mg Exostemmin subcutan applicirt. Nach 24 Stunden ist der eine, nach 30 der zweite Frosch todt. Beide reagirten bis zuletzt auf elektrische und chemische Reize.

Die Autopsie weist nur bei dem einen ein zusammengezogenes Herz und Hyperämie der Nieren auf.

Protocoll 121. 27. IV. 8 h. Vm. Drei Fröschen von 30—40 g werden subcutan je 3 mg Exostemmin applicirt. Binnen 24 Std. sind alle drei todt.

Autopsie. Der gewöhnliche Befund.

Protocoll 122. 28. IV. 8 h. Nm. Fünf Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 3 mg Exostemmin applicirt. Binnen 24 Stunden werden alle fünf todt gefunden.

Autopsie. Der gewöhnliche Befund.

Protocoll 123. 29. IV. 8 h. Nm. Drei Fröschen werden subcutan je 2 mg Exostemmin applicirt. Sie bleiben gesund.

Protocoll 124. I. V. 8 h. Vm. Fünf Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 2 mg Exostemmin applicirt. Vier Frösche ertragen das Gift sehr gut. Nur einer lässt sich nach ungefähr 10 Std. (gegen 6 h. Nm.) auf den Rücken legen; doch geht diese Schwäche bald vorüber und der Frosch bleibt wie auch die andern am Leben.

Protocoll 125. 2. V. 8 h. Nm. Drei Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 2 mg Exostemmin applicirt. Alle ertragen die Injection ohne irgend welche Reaction und bleiben am Leben.

Protocoll 126. 4. V. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden subcutan je 2,5 mg Exostemmin applicirt. Nach 24 Std. sind vier todt, nach 36 Std. auch der fünfte. Der sechste Frosch erholt sich und bleibt am Leben. Die fünf Frösche starben unter den gewöhnlichen Lähmungs-Erscheinungen und boten den gewöhnlichen Sectionsbefund.

Protocoll 127. 6. V. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden subcutan je 2,5 mg Exostemmin applicirt. Binnen 36 Std. sind alle todt.

Die Autopsie weist wie gewöhnlich blasse und zusammengezogene Herzen nach, wie auch bei dreien der Thiere hyperämische Nieren.

Protocoll 128. 6. V. 7 h. Nm. Sechs Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 3 mg Exostemmin applicirt. Binnen 36 Std. sterben alle unter den gewöhnlichen Lähmungs-Erscheinungen und bieten den gewöhnlichen Sectionsbefund.

Protocoll 129. 8. V. 8 h. Vm. Sechs Fröschen werden je 4 mg Exostemmin subcutan applicirt. Binnen 24 Stunden sind alle unter den gewöhnlichen Lähmungs-Erscheinungen gestorben und bieten den gewöhnlichen Sectionsbefund.

Protocoll 130. 9. V. 8 h. Vm. Sechs Fröschen von ca. 30 g werden subcutan je 5 mg Exostemmin applicirt. Nach 6 Stunden ertragen sie schon die Rückenlage, nach ca. 12 Stunden sind alle todt.

Die Autopsie weist bei allen Fröschen ein stark zusammengezogenes, blasses Herz nach; doch ist bei keinem eine Hyperämie der Nieren wahrzunehmen.

Aus diesen 22 Protocollen, die 79 Froschversuche an Temporarien von 30—40 g umfassen, kann man Folgendes schliessen:

Nach Subcutaninjection pro Thier			erfolgte der Tod			
von 10	mg	Exostemmin	in 4	Fällen	nach	3— 5 Stunden,
„ 7,5	„	„	„ 4	„	„	12—16 „
„ 5	„	„	„ 10	„	„	20—24 „
„ 4	„	„	„ 12	„	„	12—24 „
„ 3	„	„	„ 16	„	„	etwa 24 „

„ 2,5 „ „ erfolgte der Tod nicht mehr bei allen (22) Versuchsthieren, sondern nur noch in 77 % der Fälle. Nach 2,0 mg pro Thier erfolgte bei allen (11) Versuchsthieren überhaupt keine Erkrankung. Die kleinste tödtliche Dose beträgt also sowohl beim Cetrarin als beim Exostemmin 2,5—3,0 mg pro Frosch, was pro Kilogramm berechnet **0,08—0,09** ausmacht. Beide Gifte tödten nach vorhergegangener centraler Lähmung. Reizungssymptome wurden niemals beobachtet. Eine curareartige Einwirkung auf die Enden der motorischen Nerven besteht nicht. Das Herz wird bei der Section nach beiden Giften in halbsystolischer Stellung gefunden und hat meist eine weisslich-blasse Farbe. Die Nieren sind um so blutreicher, je langsamer der Tod erfolgt ist. Die Muskelerregbarkeit war noch nach dem Tode eine recht gute; in nicht wenigen Fällen war auch die Längsleitung des Rückenmarks für electrische Reize zu dieser Zeit noch vorhanden.

Im August 1889 wiederholte ich diese Versuche mit einer frischen von Merck in Darmstadt für mich dargestellten ganz besonders reinen Portion des Exostemmins und bekam dieselben Ergebnisse. Ich führe sie, um nicht zu weitläufig zu werden, hier nur summarisch an.

Protocoll 131. Sechs Frösche bekamen je 10 mg Exostemmin subcutan. Binnen 4—7 Stunden wurden sie alle todt gefunden. Zwei bis vier Stunden vor dem Tode ertrugen sie die Rückenlage, waren sehr schwach und matt. Nach dem Tode reagirten ihre Muskeln und motorischen Nerven noch 15—20 Minuten lang prompt auf elektrische Reize. Die Autopsie wies bei allen ein stark zusammengezogenes, blasses Herz nach.

Protocoll 132. Sechs Frösche bekamen subcutan je 7,5 mg Exostemmin. Nach 6—10 Std. alle todt; prae- und postmortale Erscheinungen wie im vorigen Versuch, ebenso der Sectionsbefund.

Protocoll 133. Sechs Frösche bekamen subcutan je 5 mg Exostemmin. Der Tod trat nach ca. 12 Stunden ein. Vier Stunden vor dem Tode ertrugen die Frösche die Rückenlage, reagirten auf chemische und elektrische Reize aber noch mit Abwehrbewegungen. Noch nach dem Tode reagirten sie auf elektrische Reize, falls die Elektroden auf die Haut über dem Rückenmark aufgesetzt wurden, und ergaben den gewöhnlichen Sectionsbefund.

Protocoll 134. Sechs Frösche bekamen subcutan je 4 mg Exostemmin. Der Tod trat nach ca. 12 Stunden ein. Prae- und postmortale Erscheinungen wie auch Sectionsbefund wie oben.

Protocoll 135. Sechs Frösche bekamen subcutan je 3 mg Exostemmin. Der Tod trat nach ca. 24 Stunden ein. Sechs Std. vor dem Tode ertrugen die Frösche die Rückenlage, reagirten aber noch auf elektrische und chemische Reize; bei der Autopsie ergaben sie blasse, zusammengezogene Herzen und hyperämische Nieren.

Protocoll 136. Vierzehn Frösche bekamen subcutan je 2,5 mg Exostemmin. Elf derselben starben unter den gewöhnlichen Erscheinungen und lieferten den gewöhnlichen Sectionsbefund. Drei Frösche blieben am Leben. Der Tod erfolgte also in 78,5 % der Fälle.

Protocoll 137. Acht Frösche bekamen subcutan je 2 mg Exostemmin. Alle blieben am Leben.

Aus diesen 52 Froschversuchen ist ersichtlich, dass das neu dargestellte Exostemmin in seinen Wirkungen von dem früheren nicht abweicht und dass unsere obigen Schlussfolgerungen richtig sind.

b. Bestimmung der tödtlichen Dose für Warmblüter und Allgemeinerscheinungen bei diesen.

α. Intravenöse Application.

Versuchsanordnung: Die Vena jugularis sinistra wird blossgelegt und in dieselbe centralwärts eine Injectionscanüle eingebunden. Die oben angeführte Lösung wurde in die Vene in gleichen Zeitabständen eingeführt, so dass ungefähr zwischen zwei sich folgenden Cubikcentimetern à 5 mg Gift je eine Minute Zeit blieb, und nach 5 — 6 solchen Einspritzungen eine grössere Pause von 5 Minuten gemacht wurde. Da der Puls während des Versuches fast immer normal blieb, so übergehe ich die darauf bezüglichen Notizen.

Protocoll 138. 26. I. 9 h. 30 m. Einem Kaninchen von 1,4 kg wurden intravenös 0,13 Exostemmin, d. h. 0,093 pro kg Körpergewicht applicirt. Der Versuch dauerte eine Stunde. 10 h. 40 m. wird das Thier losgebunden. Schon nach 0,045 Gift begann das Kaninchen am ganzen Körper zu zucken; diese Zuckungen blieben bis zum Ende des Versuches bestehen. Während der Einspritzungen lässt auch das Kaninchen viel Koth und Harn. Nach dem Losbinden giebt sich eine starke Dyspnöe kund, die bis zum Tode dauert, der 11 h. 5 m. eintritt.

Autopsie. Dickdarm vollständig leer; Dünndarm enthält flüssigen Inhalt; seine Schleimhaut mässig geröthet. Magen etwa in der Mitte der grossen Curvatur stark geröthet und mit einer dicken Schleimschicht, die sich mit der Schleimhaut zusammen abstreifen lässt, bedeckt. — Niere in Rinde und Mark hyperämisch, nach der Papille zu stark geröthet. — Lungen in allen Lappen oedematös und dunkelroth.

Das Thier starb viel zu schnell, als dass man ausgesprochene anatomische Veränderungen hätte erwarten können. Nichtsdestoweniger ersieht man doch aus dem Befunde am Darm und Magen, dass das Mittel diese Organe alterirt. — Die Symptome in vita deuten auf Reizung des Centralnervensystems.

Protocoll 139. 27. I. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,6 kg intravenös 0,72 Exostemmin d. h. 0,045 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte etwa eine Stunde. Während derselben entleert das Kaninchen viel Faeces, jedoch keinen Harn. Respiration beschleunigt, um beim Schlusse des Versuches in eine ausgesprochene Dyspnöe überzugehen. Thier losgebunden 10 h. 10 m. Nach einer Stunde bekommt das Kaninchen heftige Krämpfe, die etwa eine halbe Stunde dauern und mit dem Tode endigen.

Die Autopsie weist eine deutliche Röthung des oberen Theiles des Dünndarms und der Magenschleimhaut nach. Sonst sind alle Organe normal, ausser den Lungen, die in allen Lappen oedematös sind.

Obwohl auch diesmal das Thier viel zu rasch starb, so zeigt doch dieser Versuch wie der vorige, dass das Exostemmin den Magendarmtractus reizt und unter Krämpfen tödtet.

Protocoll 140. 27. I. 4 h. Nm. werden einem Kaninchen von 1,5 kg intravenös 0,034 Exostemmin d. h. 0,023 pro kg Körpergewicht applicirt. Das Kaninchen stirbt nicht nur nicht, sondern bleibt dauernd gesund. Beobachtet bis zum 4. II.

Protocoll 141. 28. I. 3 h. Nm. werden einem Kaninchen von 1,8 kg intravenös 0,065 Exostemmin d. h. 0,036 pro kg Körpergewicht applicirt. Während der Operation entleert das Kaninchen Koth. Nach 2 Stunden stellen sich Krämpfe ein, die Athmung wird sehr dyspnoisch, der Puls von 200 auf 160 pro Minute verlangsamt. — 5 h. 40 m. liegt das Kaninchen fast bewegungslos, Motilität und Sensibilität sind herabgesetzt, die Athmung noch immer beschleunigt; Puls 164 pro Min. Bis 6 h. wird das Kaninchen sehr matt und hat Zuckungen im ganzen Körper. 6 h. 15 m. stirbt das Thier.

Autopsie. Im Dickdarm einige Kothballen; Dünndarm geröthet, enthält flüssigen, schleimigen Inhalt. Magen ziemlich stark geröthet. — Lungen ödematös in allen Lappen. — Nieren hyperämisch.

Protocoll 142. 29. I. 8 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,7 kg intravenös 0,425 d. h. 0,025 pro kg Körpergewicht applicirt. Das Kaninchen frisst den ganzen Tag über nichts; erholt sich jedoch gegen Abend und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 4. II.

Es folgt also aus den Versuchen 141 und 142, dass die Dosis 0,025 pro kg bei Kaninchen noch nicht den Tod verursacht, wohl aber 0,036. Diese Dosen galt es jetzt an Kaninchen, Katzen und Hunden weiter zu prüfen.

Protocoll 143. 30. I. 8 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg 0,04 Exostemmin, d. h. 0,031 pro kg Körpergewicht intravenös applicirt. Während des Versuches war das Kaninchen verhältnissmässig ruhig. Gegen 10 h. stellten sich Zuckungen ein, die bald in Krämpfe übergehen. Die Athmung wird sehr beschleunigt und flach; der Puls verlangsamt sich von 208 auf ungefähr 152 pro Minute. — 10 h. 30 m. erfolgt der Tod.

Autopsie. Magenschleimhaut leicht. Dünndarmschleimhaut stark geröthet, Nieren hyperämisch, Lungen oedematös, Herz normal.

Unser Versuch zeigt, dass bei Kaninchen noch **0,031** Exostemmin, pro kg intravenös applicirt, den Tod verursacht, indem das Gift vor allen Dingen den Magendarmcanal und dann die Nieren irritirt. Dem Tode gehen Zuckungen und Krämpfe voraus, sowie Dyspnöe. Die Todesursache ist vermuthlich eine centrale Lähmung und zwar zunächst des Athmungscentrums.

Protocoll 144. 30. I. 4 h. 45 Nm. werden einer Katze von 4,2 kg 0,13 Exostemmin d. h. 0,031 pro kg Körpergewicht intravenös applicirt. Schon während der Operation stellt sich eine recht starke Dyspnöe ein. — 5 h. 30 m. Katze losgebunden; sie ist sehr matt. — 5 h. 45 m. stärkste Dyspnöe, Krämpfe, Erbrechen und Durchfall. Das Erbrechen wiederholt sich 5 h. 55 m. unter den heftigsten Krämpfen. — Um 6 h. besteht völlige Lähmung der Motilität und Sensibilität. — 6 h. 5 m. ist die Katze todt.

Autopsie. Der ganze Dickdarm vom Anus an bis zu der Bauhin'schen Klappe hinauf mit einer rothen, geronnenen Masse reichlich gefüllt, die offenbar Blut, welches noch nicht in Haematin umgewandelt war, darstellt. In der geschwollenen Schleimhaut des Dickdarms sieht man keine grösseren Gefässzerreissungen; es scheint sich vielmehr um eine Flächenblutung zu handeln. Dicht über der Bauhin'schen Klappe hören die Veränderungen auf. Im oberen Drittel des Dünndarms schwache Röthung. Magen ganz normal; ebenfalls die Nieren. Die Lungen sehen schwarz aus und zeigen beginnendes Lungenoedem. Trachea und Bronchien mit gelblicher, schaumiger Flüssigkeit gefüllt. Rechtes Herz schlaff, enthält eine reiche Menge halbflüssigen Blutes; das linke Herz etwas contrahirt.

Protocoll 145. 2. II. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,45 kg 0,078 Exostemmin, pro kg Körpergewicht also 0,032 intravenös applicirt. Das Thier wird losgebunden um 10 h. 15 m. — 10 h. 25 m. erbricht es und hat reichlichen Durchfall. — 10 h. 35 m. wiederholt sich das Erbrechen und die Katze wird schnell paretisch, ja bewegungslos. Gegen 11 h. 30 m. stellen sich Krämpfe ein, unter welchen bald der Tod erfolgt.

Autopsie. Röthung der Magenschleimhaut, des oberen Theiles des Dickdarms und des Dünndarms. — Herz und Nieren normal; Nieren leicht oedematös.

Protocoll 146. 1. II. 10 h. Vm. werden einer Katze von 3 kg intravenös 0,09 Exostemmin d. h. 0,030 pro kg Körpergewicht applicirt. Nach dem Losbinden ist die Katze sehr matt, erbricht nach einer halben Stunde zum ersten, nach etwa dreiviertel Stunden zum zweiten Mal. Zum zweiten Erbrechen gesellen sich Krämpfe. Zwischen dem ersten und zweiten Erbrechen hat die Katze copiösen Durchfall. Gegen 1 h. Nm. treten wieder Krämpfe ein, unter denen die Katze stirbt. Dem Tode geht vollständige Lähmung der Extremitäten, sowie dyspnoische Athmung voran.

Autopsie. Dickdarm fast ganz leer und stark geröthet. Die Röthung fehlt im untern Theile des Dünndarms, besteht aber im oberen. Die Magenschleimhaut hyperämisch. — Das rechte Herz enthält viel halbflüssiges Blut. — Nieren blutreich.

Wir sehen also aus dem letzten Versuche, dass schon die Dosis von **0,030** pro kg Körpergewicht bei Katzen den Tod entschieden hervorruft. Der Tod tritt ungefähr 3 Stunden nach dem Losbinden ein. Der Sectionsbefund weist stets Veränderungen des Magendarmcanals und unter Umständen auch der Nieren und der Lungen auf. Diese können aber nicht die Todesursache sein. Wenn wir berücksichtigen, dass stets dem Tode Krämpfe, Lähmung der Motilität und Sensibilität, Störung der Athmung etc. vorangingen, so können wir mit einiger Sicherheit behaupten, dass es sich hier um eine schliessliche Lähmung des Rückenmarks und dann des Gehirns handelt.

Protocoll 147. 3. II. 4 h. Nm. werden einem Hunde von 4,2 kg intravenös 0,126 Exostemmin d. h. 0,030 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Operation dauerte $1\frac{1}{2}$ Stunden. Während derselben lässt der Hund sehr viel Koth und Harn. Nach dem letzten Cubikcentimeter stellen sich Zuckungen im ganzen Körper ein. Der Hund wird 5 h. 30 m. losgebunden. Er ist sehr müde, erbricht sofort und bekommt nach 10 Minuten heftigen Durchfall. — 5 h. 55 m. wiederholt sich das Erbrechen, jetzt schon mit Krämpfen und stärkster Dyspnöe. — 6 h. ist der Hund spontan schon ganz bewegungslos und reagirt kaum noch auf Kneifen und Stechen; Athmung verlangsamt und flach; Puls 140 pro Minute. — 6 h. 15 m. kann der Hund kaum noch athmen; Puls 80, sehr schwach. — 6 h. 25 m. ist der Hund todt.

Autopsie. Dickdarm, Dünndarm und Magenschleimhaut geröthet. Der Dickdarm ist leer; der Dünndarm enthält eine dunkle geronnene Flüssigkeit, die offenbar Blut ist. — Nieren und Herz normal; Lungen oedematös. Harnblase ganz leer.

Protocoll 148. 6. II. 10 h. Vm. werden einer kleinen Hündin von 3,5 kg intravenös 0,1 Exostemmin d. h. etwas weniger als 0,029 pro kg Körpergewicht applicirt. Während der Einspritzung lässt die Hündin viel Koth. Sie wird losgebunden um 11 h. 20 m. — 11 h. 35 m. erbricht sie heftig und hat copiösen Durchfall. — 11 h. 55 m. wiederholen sich dieselben Erscheinungen; Puls 180; Athmung gestört, und zwar ist starke Dyspnöe wahrzunehmen. — 12 h. 10 m. bekommt die Hündin Krämpfe, kann sich spontan nicht mehr bewegen, reagirt auch fast nicht mehr auf Kneifen und Stechen; Athmung stark abgeflacht; Puls schwach, ca. 90 pro Minute. — 12 h. 16 m. stirbt die Hündin.

Autopsie: Dickdarm ganz leer; Schleimhaut desselben stark hyperämisch. Der obere Theil des Dünndarmes enthält reichliche Mengen einer zähen, dickflüssigen Masse, seine Schleimhaut stark gallig verfärbt. Magenschleimhaut leicht geröthet; Lungen ödematös; Nieren und Herz normal.

Diese Protocolle zeigen, dass schon die Dosis **0,029** Exostemmin pro kg Körpergewicht bei Hunden den Tod entschieden verursacht. Der Sectionsbefund zeigt auch bei dieser Thierspecies Hyperämie der Schleimhaut des Magendarmcanals; die Todesursache ist jedoch auch hier wahrscheinlich wie bei Kaninchen und Katzen eine allgemeine centrale Lähmung und in letzter Instanz Lähmung des Athmungs-

centrums. Wir sehen also, dass **eine Dosis von ungefähr 0,030 Exostemmin pro kg Körpergewicht intravenös bei Kaninchen, Katzen und Hunden ausreicht, um den Tod hervorzurufen.** Die Erscheinungen, welche der Vergiftung folgen, sind Durchfall bei allen drei Thierarten, Erbrechen bei Katzen und Hunden, Herabsetzung und sogar vollkommene Lähmung der Motilität und Sensibilität aller Thiere und schliesslich der Tod unter Krämpfen und stärkster Dyspnöe. Das Gift irritirt vor allen Dingen den Magendarmtractus. Diese Reizung äussert sich in mehr oder weniger starker Röthung der Schleimhaut; auch die Nieren und das Herz werden oft recht blutreich angetroffen. Die Lungen ergeben fast immer ein mehr oder weniger ausgesprochenes Oedem. Die praemortalen Vergiftungserscheinungen sind erst nach verhältnissmässig grösseren Dosen, die anatomischen Veränderungen der Organe auch nach kleineren Dosen schon wahrzunehmen. Bei allen Thierspecies scheint die Todesursache eine allgemeine centrale Lähmung des Rückenmarks und dann des Gehirns zu sein. Dafür sprechen wenigstens die praemortalen Erscheinungen: sich allmählich fortpflanzende Lähmung der Motilität (die Thiere können nicht stehen, ja sie werden ganz bewegungslos), Lähmung der Sensibilität (die Thiere reagiren nicht auf Kneifen und Stechen), allmähliches Erlöschen der Athmung als Folge einer Lähmung des Athmungscentrums und schliesslich Verlangsamung und Aussetzung des Pulses als Folge der Kohlensäurevergiftung und vielleicht auch Lähmung des Herzcentrums im Gehirn. Dass das Gift die nervösen Centren im Herzen selbst nicht ohne Weiteres zu lähmen im Stande ist, zeigen, wie es mir scheint, zur Genüge die Durchströmungsversuche mit vergiftetem Blute am Williams'schen Apparate, von denen ich später noch ausführlich zu sprechen haben werde.

Protocoll 149. 7. II. 10 h. Vm. werden einer Katze von 2,6 kg im Ganzen 0,065 Exostemmin d. h. pro kg Körpergewicht 0,025 intravenös applicirt. Die Katze erbricht nach der Operation zwei Mal, hat Durchfall, wird sehr matt und reagirt 2—3 Std. nach der Vergiftung nur sehr schwach auf Kneifen und Stechen. Sie erholt sich aber gegen Abend und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 13. III.

Protocoll 150. 9. II. 8 h. Vm. werden einer Katze von 3,2 kg intravenös pro kg Körpergewicht 0,025 d. h. im Ganzen 0,08 g Exostemmin applicirt. Die Erscheinungen sind fast identisch mit denen im vorhergehenden Versuche. Die Katze bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 15. II.

Protocoll 151. 10. II. 10 h. Vm. werden einer Katze von 2,9 kg pro kg Körpergewicht 0,025 d. h. im Ganzen 0,073 Exostemmin intravenös applicirt. Die Katze hat Durchfall und erbricht ein Mal, reagirt aber auf Stechen und auf Kneifen dauernd ziemlich normal und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 16. II.

Protocoll 152. 10. II. 4 h. Nm. werden einer Katze von 2,7 kg pro kg Körpergewicht 0,025 d. h. im Ganzen 0,068 Exostemmin intravenös applicirt. Während des Versuches lässt die Katze viel Koth und Harn. Sie erbricht nach dem Losbinden zwei Mal und hat copiösen Durchfall. Den entleerten Excrementen ist etwas Blut beigemengt. Das Thier verliert binnen 2 Stunden seine Spontanbewegung fast ganz; auch von einer Reaction auf mechanische Insulte ist nach 3 Stunden fast keine Spur mehr. Die Katze bleibt 2 Tage lang schwer krank, frisst fast gar nicht, säuft aber begierig. Den 11. II. wird die Athmung, die nach der Operation sichtbar gestört war, wieder normal. Der Puls, der nach der Vergiftung schwach war, wird um diese Zeit ebenfalls wieder voller und normaler. Die Katze bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 22. II.

Aus den oben angeführten Protocollen ist ersichtlich, dass Katzen die Dosis von **0,025** Exostemmin pro kg Körpergewicht

ertragen, ohne zu sterben. Die Erscheinungen jedoch, welche der Vergiftung folgen, ähneln denen nach letalen Dosen. Dass es sich um eine allgemeine centrale Lähmung handelt, kann man auch hier fast mit Sicherheit sagen.

Protocoll 153. 8. II. 10 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,8 kg intravenös 0,045 Exostemmin applicirt, d. h. pro kg Körpergewicht 0,025. Es bekommt danach bald Dyspnöe und Durchfall. Acht Stunden nach der Vergiftung beginnt es sich aber wieder zu erholen und bleibt leben. Auf mechanische Insulte reagirt es immer normal. Beobachtet bis zum 14. II.

Protocoll 154. 11. II. 10 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,6 kg intravenös pro kg Körpergewicht 0,025, d. h. im Ganzen 0,04 Exostemmin applicirt. Nur Durchfall stellte sich als Folge der Vergiftung ein. Das Kaninchen bleibt leben. Beobachtet bis zum 16. II.

Protocoll 155. 13. II. 10 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg im Ganzen 0,033 Exostemmin, d. h. pro kg Körpergewicht 0,025 intravenös applicirt. Nach der Vergiftung hat das Thier Dyspnöe, die etwa eine Stunde dauert, und copiösen Durchfall. Das Kaninchen erholt sich vollkommen gegen Abend und bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 20. II.

Diese drei Protocolle ergeben, dass Kaninchen eine Dosis unseres Giftes, welche bei Katzen die schwersten Erscheinungen hervorruft, nämlich **0,025** pro kg Körpergewicht, ziemlich gut ertragen. Sie bekommen freilich Dyspnöe und Durchfall, werden jedoch nicht paretisch. Wir haben S. 57 gesehen, dass auch das Cetrarin von Kaninchen besser vertragen wird als von Fleischfressern.

Protocoll 156. 12. II. 10 h. Vm. werden einem Hunde von 3,5 kg intravenös 0,088 Exostemmin, d. h. 0,025 pro kg Körpergewicht applicirt. Das Thier erbricht zwei Mal sehr heftig, hat ein Mal sehr copiösen Durchfall, fällt um und wird dyspnöisch und reactionsunfähig. Dieser Zustand dauert gegen 5 Stunden. Nach dieser Zeit beginnt sich der Hund zu erholen, reagirt Anfangs schwach, dann immer stärker und stärker auf Insulte; die Athmung wird allmählich wieder normal, und er bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 18. II.

Protocoll 157. 14. II. 10 h. Vm. werden einem Hunde von 4,2 kg intravenös 0,1 Exostemmin, d. h. etwas weniger als 0,0236 pro kg Körpergewicht applicirt. Die Erscheinungen, welche der Vergiftung folgen, stimmen im Grossen und Ganzen mit denen im Protocoll 156 fast ganz überein. Der Hund bleibt am Leben. Beobachtet bis zum 20. II.

Diese zwei letzten Protocolle ergeben, dass Hunde nach Dosen von **0,025** Exostemmin pro kg Körpergewicht zwar nicht sterben, aber selbst noch nach **0,023** aufs Heftigste erkranken. Sie sind gegen unser Gift also noch empfindlicher als Katzen. Die Erscheinungen sind nach den genannten Dosen bei Hunden fast dieselben, als nach letalen Dosen, d. h. die Hunde erbrechen, haben Durchfall, werden sehr matt, fallen um, sind einige Zeit lang fast bewegungslos und reagiren nicht auf Kneifen und Stechen.

Wenn wir unsere Protocolle zusammen fassen, so können wir folgende Schlüsse ziehen:

1) **0,030** g Exostemmin pro kg Körpergewicht intravenös applicirt, führt bei Kaninchen, Katzen und Hunden mit Sicherheit den Tod herbei.

2) Die praemortalen Erscheinungen nach intravenöser Application einer letalen Dose äussern sich in Erbrechen, Durchfall, Dyspnöe, motorischer Lähmung der Extremitäten, Herabsetzung der Sensibilität und schliesslich in Verlangsamung und Schwachwerden des Pulses.



3) Der Sectionsbefund ergiebt stets eine Veränderung des ganzen Magendarmtractus, die sich makroskopisch in einer mehr oder weniger starken Hyperämie offenbart.

4) Die Erscheinungen nach Vergiftung mit **0,023—0,025** pro kg Körpergewicht, d. h. mit noch nicht letalen Dosen sind bei Hunden dieselben wie nach letalen, bei Kaninchen aber viel schwächer; Katzen stehen in ihrem Verhalten zwischen beiden genannten Thierarten.

5) Die Todesursache ist vermuthlich allgemeine centrale Lähmung.

6) Es besteht eine sehr grosse Analogie in der Wirkung des Cetrarins und Exostemmins, welche uns zwingt, beide Stoffe, ganz abgesehen von ihrem bitteren Geschmacke, in ein und dieselbe pharmakologische Gruppe zu setzen. Die Ergebnisse, die ich an dieser Stelle zusammengefasst habe, stützen sich auf viel mehr Versuche, als ich angeführt habe. Ich übergehe aber die übrigen, weil sie ebendieselben Resultate ergaben als die mitgetheilten.

β. Subcutane Application.

Die Versuchsanordnung für die nachfolgenden Versuche war dieselbe wie die S. 55 beschriebene.

Protocoll 158. 31. I. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,6 kg subcutan pro kg Körpergewicht 0,06 d. h. im Ganzen 0,16 Exostemmin applicirt. Das Thier erbricht heftig bald nach dem Losbinden. — 10 h. 10 m. bekommt die Katze Durchfall, fällt um und reagirt nur sehr schwach auf Insulte. Gegen 12 h. bekommt sie heftige Krämpfe und stirbt 12 h. 5 m.

Die Autopsie ergiebt keine anatomische Veränderung der Organe.

Protocoll 159. 31. I. 4 h. Nm. erhält eine Katze von 2,9 kg 0,09 Exostemmin d. h. 0,031 pro kg Körpergewicht subcutan. Sie bekommt danach nur Durchfall, bleibt aber im Uebrigen ganz gesund.

Protocoll 160. 1. II. 8 h. Vm. erhält eine Katze von 2,7 kg pro kg Körpergewicht 0,041 d. h. im Ganzen 0,11 Exostemmin subcutan. Sie erbricht heftig, wird bewegungslos, bekommt Dyspnöe und stirbt gegen 4 h. Nm. unter heftigen Krämpfen.

Protocoll 161. 2. II. 9 h. Vm. erhält eine Katze von 2,6 kg subcutan pro kg Körpergewicht 0,035 d. h. im Ganzen 0,091 Exostemmin. Sie erbricht darauf hin, bekommt Durchfall und leichte Dyspnöe, ist 8—10 Stunden lang krank, erholt sich aber dann. Beobachtet bis zum 8. II.

Protocoll 162. 3. II. 8 h. Vm. erhält eine Katze von 2,9 kg 0,035 pro kg Körpergewicht d. h. im Ganzen 0,10 Exostemmin subcutan. Sie erbricht bald, verliert auf 2—3 Stunden die Fähigkeit, auf Insulte kräftig zu reagiren und hat copiösen Durchfall. Sie erholt sich jedoch gegen Abend und bleibt leben.

Protocoll 163. 4. II. 8 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,2 kg subcutan pro kg Körpergewicht 0,035, d. h. im Ganzen 0,042 Exostemmin applicirt. Das Thier bekommt Dyspnöe, Krämpfe und Durchfall, erholt sich jedoch und bleibt am Leben.

Protocoll 164. 8. II. 4 h. Nm. werden einem Kaninchen von 1,5 kg pro kg Körpergewicht 0,035 d. h. im Ganzen 0,052 Exostemmin subcutan applicirt. Das Thier erträgt die Vergiftung sehr leicht und bleibt am Leben.

Protocoll 165. 6. II. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,4 kg pro kg Körpergewicht 0,040 d. h. im Ganzen 0,096 Exostemmin subcutan applicirt. Das Thier erbricht sehr bald heftig, hat reichlichen Durchfall, Dyspnöe, reagirt schliesslich nicht mehr auf Kneifen und Stechen und stirbt gegen 12 h. unter heftigen Krämpfen.

Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Protocoll 166. 6. II. 4 h. Nm. werden einer Katze von 2,9 kg pro kg Körpergewicht 0,040 d. h. im Ganzen 0,115 Exostemmin subcutan applicirt. — 4 h. 45 m. wird sie losgebunden. — 4 h. 55 m. bekommt sie Durchfall und erbricht heftig. Keine Dyspnöe. 5 h. 20 m. bekommt das Thier heftige Krämpfe und reagirt alsdann nicht mehr auf mechanische' Insulte. Zwar scheint die Katze gegen Abend sich erholt zu haben; am Morgen des 7. II. wird sie jedoch todt gefunden.

Autopsie weist eine sehr leichte Röthung der Dünndarmschleimhaut nach.

Protocoll 167. 7. II. 9 h. Vm. werden einer Katze von 2,4 kg pro kg Körpergewicht 0,040 d. h. im Ganzen 0,096 Exostemmin subcutan applicirt. Die Katze erbricht heftig, hat reichlichen Durchfall und stirbt 5 Std. nach der Vergiftung unter heftigen Krämpfen.

Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Protocoll 168. 7. II. 4 h. Nm. werden einem Kaninchen von 1,3 kg im Ganzen 0,05 d. h. pro kg Körpergewicht 0,039 Exostemmin subcutan applicirt. Das Kaninchen stirbt nach 4 Std. unter heftigen Krämpfen und absoluter Lähmung der Motilität und Sensibilität.

Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Protocoll 169. 8. II. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,4 kg subcutan im Ganzen 0,055 d. h. pro kg Körpergewicht 0,039 Exostemmin injicirt. Das Kaninchen stirbt nach etwa 5 Stunden unter den im Versuch 168 genannten Erscheinungen.

Die Autopsie weist nichts Pathologisches nach.

Protocoll 170. 9. II. 9 h. Vm. werden einem Kaninchen von 1,2 kg im Ganzen 0,05 d. h. pro kg Körpergewicht 0,041 Exostemmin subcutan applicirt. Das Thier stirbt gegen Abend unter heftigen Krämpfen, stärkster Dyspnöe und Lähmung der Sensibilität und Motilität.

Protocoll 171. 11. II. 10 h. Vm. erhalten zwei kleine Hündchen von je 1,050 kg subcutan je 0,03 Exostemmin, d. h. pro kg Körpergewicht je 0,029. Die Hündchen sterben nach 2 Tagen. Doch ist hier die Wirkung vielleicht nicht allein auf das Gift zurückzuführen, da die Hündchen nichts mehr frassen.

Wenn wir unsere Protocolle überschauen, so sehen wir, dass sowohl für Hunde und Katzen als auch für Kaninchen die Dosis von **0,040** Exostemmin pro kg Körpergewicht subcutan applicirt entschieden tödtlich ist. Die Dosis, welche von Katzen und Kaninchen noch eben ertragen wird, ist **0,035**, während Hunde auch daran noch zu Grunde zu gehen scheinen. Die praemortalen Erscheinungen sind Erbrechen (bei Katzen), Durchfall, Dyspnöe, Krämpfe und Lähmung der Sensibilität und Motilität. Da die Autopsie nichts Abnormes zu erweisen pflegt, so dürfte wohl die Todesursache in der allgemeinen centralen Lähmung liegen.

2. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf den freigelegten Magendarmcanal.

Versuchsanordnung. Die V. jugularis sinistra wird blossgelegt und in dieselbe centralwärts eine Injectionscanüle eingebunden. Tracheotomie. Leichte Curarisirung. Künstliche Respiration. Dann wird die Bauchhöhle geöffnet und das Thier in den schon S. 60 erwähnten Kasten, dessen Temperatur auf ca. 38° C. steht, und der mit Wasserdampf gesättigt ist, gebracht. Im Wärmekasten werden die Därme aus der Bauchhöhle gezogen und auf mit warmer, 0,75 procentiger Kochsalzlösung befeuchtetem Filtrirpapier ausgebreitet. Man sieht auf solche Weise den ganzen Magendarmtractus.

Protocoll 172. 12. II. 10 h. Vm. Katze von etwa 2,6 kg. Injection des Giftes in die Jugularvene. Die Pulszahlen bedeuten ganze Minuten.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 30 m.	156	In den Wärmekasten gebracht.
„ 45 „	156	Magen und Darm liegen still.
„ 55 „		Keine Bewegungen am Magendarmcanal sind wahrzunehmen.
11 h. — „	160	In die Vene wird 0,005 Exostemmin eingeführt. (Injection I.)
„ 5 „		Seit 2 Minuten contrahirt sich der Magen, wenn auch ziemlich schwach; die Därme liegen still.
„ 10 „		Der Magen contrahirt sich stärker; die Därme noch immer still.
„ 20 „	156	Seit 5 Minuten lassen die Magencontractionen in ihrer Intensität nach. Die Därme liegen ganz still.
„ 23 „		Es wird von Neuem 0,005 Exostemmin in die Vene applicirt (Injection II).
„ 25 „		Die Magencontractionen werden stärker, Därme immer still.
„ 30 „	152	Status idem.
„ 40 „		Status idem.
„ 45 „	156	Die Magencontractionen werden schwächer; die Därme ganz ruhig.
„ 50 „		Die Magencontractionen sind verschwunden, die Därme wie früher. Es wird in die Vene 0,01 Exostemmin applicirt (Injection III).
„ 55 „	156	Seit 4 Minuten bewegt sich der Magen sehr stark und regelmässig. Man kann pro Minute 6—8 Contractionen, die vom Fundus bis zum Pylorus verlaufen, zählen.
12 h. — „	144	Die Magenbewegungen dauern an.
„ 5 „		Status idem.
„ 10 „		Die Magencontractionen werden etwas schwächer. Es wird in die Vene wieder 0,01 Exostemmin applicirt (Injection IV).
„ 15 „	152	Die Magencontractionen sind ziemlich schwach. Die Därme beginnen sich schwach zu bewegen.
„ 20 „		Die Därme bewegen sich ziemlich stark, am Magen sind nur wellenartige Bewegungen sichtbar.
„ 25 „	148	Dasselbe.
„ 35 „		Die Därme bewegen sich sehr stark; die Magencontractionen hören auf.
„ 40 „	140	Die Darmbewegungen dauern an.
„ 50 „		Status idem.
„ 55 „	144	Die Darmbewegungen lassen an Intensität nach. Magen liegt ganz still.
1 h. — „		Auch die Darmperistaltik ist seit 2 Minuten ganz verschwunden. Es wird von Neuem 0,005 Exostemmin in die Vene gespritzt (Injection V).
„ 5 „	140	Die Därme und der Magen liegen still.
„ 10 „		Die Därme bewegen sich sehr schwach; der Magen ganz still.
„ 15 „		Auch die Därme liegen ganz still. Puls kaum wahrnehmbar.
„ 20 „	112	Dasselbe. Puls wird unregelmässig.
„ 23 „	0	Die Katze ist todt.

Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Dieser Versuch ergiebt, dass durch verhältnissmässig kleine Dosen von Exostemmin, wie 0,005—0,010 pro Injection, bei einer mittelgrossen Katze Magenbewegungen verursacht werden; nach grösseren Dosen hören die Magenbewegungen auf und werden durch Darmbewegungen ersetzt. Die Bewegungen am Magen und Darm dauern anhaltend fast eine Stunde.

Protocoll 173. 14. II. 10 h. Vm. Trächtige Katze von 3,4 kg. Puls 160 pro Minute.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 40 m.	160	In den Wärmekasten gebracht.
11 h. — „	156	Während 20 Minuten liegen die Därme und der Magen still.
„ 1 „		Es wird 0,005 Exostemmin in die Vene applicirt (Injection I).
„ 5 „		Es treten weder Magen- noch Darmbewegungen auf.
„ 10 „	156	Leichte Magencontractionen.
„ 15 „		Magen liegt wieder ganz ruhig. Es wird von Neuem 0,005 Exostemmin in die Blutbahn eingeführt (Injection II).
„ 20 „		Der Magen bewegt sich, aber schwach; die Därme liegen ganz still. Am Uterus sieht man leichte wellenartige Bewegungen.
„ 25 „	152	Die Därme liegen ganz still. Der Magen und der Uterus contrahiren sich etwas stärker.
„ 30 „		Am Magen und Uterus sind stärkere Contractionen wahrzunehmen.
„ 35 „		Der Magen contrahirt sich sehr stark und regelmässig; der Uterus etwas schwächer.
„ 40 „	160	Status idem.
„ 45 „		Am Magen und am Uterus sind zahlreiche Wellen wahrzunehmnn.
„ 48 „		Die Magenbewegungen hören auf; am Uterus sind noch fortwährend Wellen zu sehen.
„ 50 „	144	Status idem. Es wird 0,01 Exostemmin in die Vene eingeführt (Injection III).
„ 52 „		Der Uterus bewegt sich stärker; Magen und Darm liegen still.
„ 55 „		Auch am Magen sind Contractionen sichtbar; die Därme bewegen sich sehr stark; die Uterusbewegungen lassen in ihrer Intensität nach.
12 h. — „	152	Status idem.
„ 10 „	148	Status idem.
„ 20 „	144	Der Magen contrahirt sich fast gar nicht; der Uterus liegt ganz still; die Därme bewegen sich viel schwächer. Es wird von Neuem 0,01 Exostemmin in die Vene eingeführt (Injection IV).
„ 25 „	132	Der Puls ist plötzlich ganz schwach geworden; die Darmperistaltik ist sehr intensiv.
„ 30 „	132	Dasselbe. Der Puls wird etwas stärker.
„ 40 „	108	Die Darmbewegungen werden etwas schwächer; Magen und Uterus ganz ruhig.
„ 43 „	0	Die Katze ist todt.

In Beziehung auf den Magen und auf das Darmrohr ergiebt dieser Versuch dasselbe wie der vorige, dass kleine Dosen unseres Mittels Magenbewegungen verursachen, grössere hingegen Darmbewegungen. Weiter sehen wir, dass bei dieser Katze, die trächtig war, schon nach Einführung von kleinen Dosen des Exostemmins ziemlich erhebliche Uteruscontractionen eintraten.

Protocoll 174. 15. II. 10 h. Vm. Kleine Hündin von 4,2 kg. Puls 144 pro Minute.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 25 m.	148	In den Wärmekasten gebracht.
„ 40 „		Seit 15 Minuten liegen Därme und Magen ganz ruhig.
„ 55 „		Schon eine halbe Stunde lang liegt das Magendarmrohr fast ganz still. Es wird in die Vene 0,005 Exostemmin eingeführt (Injection I).

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 57 m.		Der Magen bewegt sich schwach.
„ 59 „	152	Am Magen sind stärkere wellenartige Bewegungen sichtbar.
11 h. 3 „		Der Magen contrahirt sich ganz regelmässig und stark. Die Contractionen beginnen am Fundus und verlaufen zum Pylorus. Man kann sie gut zählen; es sind deren 7—8 pro Minute.
„ 10 „		Dasselbe.
„ 15 „	144	Die Magencontractionen werden enorm stark.
„ 25 „		Seit 2 Minuten werden die Magencontractionen etwas schwächer; die Därme immer ganz still.
„ 30 „		Die Magencontractionen sind wieder ganz stark.
„ 40 „	156	Status idem.
„ 50 „		Status idem.
12 h. — „		Schon mehr als eine Stunde dauern die Magencontractionen an. Die Därme liegen ganz still.
„ 10 „		Status idem.
„ 15 „	148	Die Magencontractionen werden schwächer.
„ 25 „		Nachdem der Magen 1½ Stunden sich anhaltend und regelmässig contrahirte, hören die Magencontractionen jetzt auf. Es wird in die Vene 0,01 Exostemmin eingeführt (Injection II).
„ 30 „	144	Die Därme beginnen sich zu bewegen; auch der Magen contrahirt sich noch, aber schwach. Die Curarisirung lässt nach; es wird daher in die Blutbahn wieder Curare eingeführt.
„ 35 „		Die Därme bewegen sich sehr stark; die Magencontractionen sind immer sehr schwach.
„ 40 „	140	Status idem.
„ 45 „		Seit 2 Minuten bleiben die Magencontractionen ganz aus. Die Därme bewegen sich immer stark.
„ 50 „		Die Darmperistaltik lässt in ihrer Intensität auch nach.
„ 55 „	136	Status idem.
„ 58 „		Auch die Darmbewegungen verschwinden.
1 h. — „		Es wird von Neuem 0,01 Exostemmin in die Vene gespritzt (Injection III).
„ 2 „		Der Darm bewegt sich wieder mit der früheren Intensität.
„ 10 „	144	} Die Bewegungen der Därme dauern in gleicher Stärke an.
„ 20 „		
„ 30 „	148	
„ 35 „		Die Därme bewegen sich etwas schwächer.
„ 40 „		Status idem.
„ 45 „	136	Status idem.
„ 50 „		Der Darm bewegt sich wieder sehr stark; der Magen liegt immer ganz still.
„ 55 „	144	} Magen ruhig; am Darm deutliche Bewegungen andauernd.
2 h. — „		
„ 10 „	136	
„ 20 „		
„ 30 „	136	Seit 2 Minuten wird die Darmperistaltik schwächer.
„ 35 „		Schwache Darmperistaltik.
„ 38 „		Die Därme bewegen sich wieder stärker. Auch am Magen sieht man leichte, sehr bald vorübergehende wellenartige Bewegungen.
„ 45 „	132	Die Därme bewegen sich stark; am Magen ist nichts wahrzunehmen.
„ 47 „	108	Der Puls wird sehr schwach.
„ 53 „	0	Die Hündin ist todt.

Die Autopsie ergiebt nichts Pathologisches.

Auch dieser Versuch stimmt in Beziehung auf seine Ergebnisse ganz mit dem vorigen überein, d. h. wir hatten hier nach einer intravenösen Dosis von 0,005 Exostemmin bei einer kleinen Hündin $1^1/_2$ Stunden lang anhaltende Magencontractionen und nach einigen Dosen von 0,010 Exostemmin fast eben so lange anhaltende Darmbewegungen. Pro kg wirken also schon Dosen von 1—2 mg.

Protocoll 175. 16. II. 10 h. Vm. Katze von 3,4 kg. Puls 160 pro Minute.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 30 m.	156	In den Wärmekasten gebracht.
„ 45 „		Seit 15 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz still. Es wird in den Magen 0,005 Exostemmin injicirt (Injection I).
„ 50 „	156	Seit 2 Minuten bewegt sich der Magen wellenartig; die Därme liegen still.
„ 55 „		Magenbewegungen bei völliger Ruhe des Darmes.
11 h. — „		Seit 2 Minuten lassen die Magenbewegungen nach. Es wird von Neuem 0,005 Exostemmin injicirt (Injection II).
„ 10 „	156	Seit 10 Minuten bewegt sich der Magen ziemlich stark und anhaltend. Die Därme liegen still.
„ 15 „		Magenbewegungen bei völliger Ruhe des Darmes.
„ 25 „		Dasselbe.
„ 30 „	156	Die Magencontractionen werden schwächer; es wird von Neuem 0,01 Exostemmin in den Magen injicirt (Injection III).
„ 35 „		Die Magencontractionen sind schwach; die Därme liegen still.
„ 40 „	148	Die Magencontractionen werden stärker; auch die Darmperistaltik wird sichtbar.
„ 45 „		Dasselbe.
„ 50 „	152	Die Därme bewegen sich stark; der Magen liegt ruhig.
„ 55 „		Die Darmperistaltik wird schwächer.
„ 58 „		Die Därme liegen ganz ruhig, der Magen ebenfalls.
12 h. 10 „	152	Seit 12 Minuten liegen Magen und Därme ganz ruhig. Es wird in eine Darmschlinge 0,005 Exostemmin injicirt (Injection IV).
„ 15 „		Seit 4 Minuten bewegen sich die Därme ganz lebhaft; der Magen liegt ruhig.
„ 20 „		Auch der Magen bewegt sich schwach wellenartig.
„ 25 „	148	Der Magen bewegt sich nicht; die Därme bewegen sich schwach peristaltisch.
„ 30 „		Seit 2 Minuten sind auch die schwachen peristaltischen Bewegungen des Darmrohrs verschwunden.
„ 40 „	144	Seit 10 Minuten liegen die Därme und der Magen bewegungslos. Es wird in eine Darmschlinge von Neuem 0,01 Exostemmin eingespritzt (Injection V).
„ 42 „		Die Därme beginnen sich ganz lebhaft zu bewegen. Der Magen bleibt bewegungslos.
„ 50 „		Darmbewegungen bei völliger Ruhe des Magens.
1 h. — „	144	Immer dasselbe.
„ 5 „		Seit 2 Minuten sieht man auch am Magen ziemlich starke wellenartige Bewegungen.
„ 10 „		Die Magenbewegungen haben aufgehört; der Darm bewegt sich lebhaft.
„ 15 „	140	Dasselbe.
„ 20 „		Die Darmperistaltik lässt an Intensität nach.
„ 25 „	112	Die Därme bewegen sich ganz schwach.
„ 30 „		Därme sowohl als Magen liegen still.
„ 35 „	108	Dasselbe.
„ 37 „	0	Die Katze ist todt.

Die Autopsie ergiebt wie bei den vorigen Versuchen nichts Abnormes.

Dieser Versuch liefert den Beweis, dass auch nach Application von Exostemmin direct in den Magen Magenbewegungen und bei späteren Injectionen in das Darmrohr Darmbewegungen eintreten.

Protocoll 176. 20. II. 10 h. Vm. Katze von 2,9 kg. Puls 152 pro Minute.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 25 m.		In den Kasten gebracht.
„ 45 „		Seit 20 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz ruhig. Es wird subcutan 0,005 Exostemmin applicirt (Injection I).
„ 50 „		Bewegungen sind weder am Magen noch am Darm wahrzunehmen.
„ 55 „		Status idem. Es wird von Neuem 0,005 Exostemmin subcutan applicirt (Injection II).
11 h. — „		Seit 3 Minuten sind leichte wellenartige Bewegungen am Magen sichtbar.
„ 5 „		Die Magenbewegungen dauern an.
„ 10 „		Die Magenbewegungen verschwinden; es wird daher wieder subcutan 0,01 Exostemmin injicirt (Injection III).
„ 12 „		Der Magen beginnt sich sehr stark zu contrahiren.
„ 14 „		Die Contractionen des Magens dauern an.
„ 15 „		Status idem.
„ 25 „		Schon seit 13 Minuten contrahirt sich der Magen anhaltend.
„ 35 „		Ununterbrochene kräftige Magencontractionen.
„ 40 „		Status idem.
„ 45 „		Seit 2 Minuten lassen die Magencontractionen in ihrer Intensität nach.
„ 50 „		Die Magencontractionen bleiben ganz aus. Es wird von Neuem 0,01 Exostemmin subcutan applicirt (Injection IV).
„ 55 „		Die Magencontractionen werden wieder sichtbar.
12 h. — „		Die Magencontractionen nehmen an Stärke immer zu; die Därme beginnen sich leicht zu bewegen.
„ 10 „ „ 20 „		} Starke Contraction des Magens und schwache des Darms.
„ 30 „		Die Darmperistaltik hört auf; der Magen contrahirt sich schwächer.
„ 35 „		Auch die Magenbewegungen sind verschwunden.
„ 40 „		5 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz ruhig. Es wird von Neuem subcutan 0,02 Exostemmin applicirt (Injection V).
„ 42 „		Die Darmperistaltik wird wieder sehr stark; der Magen liegt ganz ruhig.
„ 45 „		Die Darmperistaltik wird enorm stark, der Magen liegt ganz bewegungslos.
„ 55 „ 1 h. 5 „ „ 15 „		} Starke Darmperistaltik bei völliger Ruhe des Magens.
„ 20 „		Die Darmperistaltik lässt in ihrer Intensität nach.
„ 25 „		Die Darmperistaltik hört fast ganz auf.
„ 30 „		Es ist nichts mehr von der Darmperistaltik wahrzunehmen; daher wird von Neuem 0,02 Exostemmin injicirt (Injection VI).
„ 35 „		Leichte peristaltische Bewegungen des Darms werden sichtbar.
„ 40 „		Die peristaltischen Bewegungen des Darmes verschwinden.
„ 43 „		Der Puls ist plötzlich langsam und schwach geworden.
„ 47 „		Die Katze ist todt.

Die Autopsie ergiebt nichts Abnormes.

Dieser Versuch ergiebt, dass auch bei subcutanen Einspritzungen von Exostemmin die Katzen ganz wie nach intravenösen Applicationen dieses Giftes erst Magen- und dann Darmbewegungen bekommen.

Protocoll 177. 28. IV. 10 h. Vm. Hund von 4,6 kg. Puls 160 pro Minute.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 25 m.		In den Wärmekasten gebracht.
„ 40 „		Seit 15 Minuten liegen die Därme und der Magen ganz ruhig. Es wird subcutan 0,01 Exostemmin injicirt (Injection I).
„ 45 „		Seit 3 Minuten sind ziemlich starke Magencontractionen sichtbar; die Därme liegen still.
„ 55 „		Magencontractionen bei völliger Ruho des Darmes.
11 h. — „		
„ 10 „		Die Magencontractionen sind anhaltend.
„ 20 „		Die Magencontractionen sind sehr regelmässig und verlaufen vom Fundus aus bis zum Pylorus hin.
„ 25 „		Die Magencontractionen lassen nach.
„ 30 „		Seit einer Minute ist Stillstand des Magens eingetreten.
„ 32 „		Der Magen beginnt sich wieder stark zu contrahiren.
„ 35 „		Der Magen liegt ruhig.
„ 40 „		Dasselbe Verhalten.
„ 45 „		Schon seit 10 Minuten liegen Därme nnd Magen ganz still. Es wird wieder subcutan 0,02 Exostemmin gegeben (Injection II).
„ 50 „		Der Magen liegt noch immer ruhig; die Därme bewegen sich stark.
„ 55 „		Am Magen sind leichte, bald vorübergehende, wellenartige Bewegungen wahrzunehmen. Die Därme bewegen sich lebhaft.
12 h. — „		Dasselbe Verhalten.
„ 10 „		Immer dasselbe Verhalten.
„ 20 „		Die Magenbewegungen verschwinden gänzlich; der Darm bewegt sich sehr lebhaft.
„ 25 „		Auch die Darmbewegungen lassen an Intensität nach.
„ 30 „		Magen liegt ruhig; Darmbewegungen sehr gering.
„ 35 „		
„ 40 „		Die Darmbewegungen hören fast auf.
„ 42 „		Der Puls wird unregelmässig und kaum fühlbar.
„ 45 „		Dasselbe Verhalten.
„ 49 „		Der Hund ist todt.

Die Autopsie ergiebt nichts Pathologisches.

Dieser Versuch zeigt, dass auch bei subcutaner Application unseres Giftes Hunde und Katzen sich ganz ähnlich verhalten.

Als Gesammtergebniss der Versuche mit freigelegtem Magendarmcanal haben wir zu notiren, dass das Exostemmin bei intravenöser und bei subcutaner Einführung bei kleinen Dosen Magenbewegungen und bei grösseren Darmbewegungen veranlasst und zwar bei Hunden, Katzen und Kaninchen. Pro kg Thier sind vom Blute aus zur Erregung der Magencontractionen Dosen von 1—2 mg hinreichend; zur Erzielung von Darmperistaltik muss die Dosis 2—4 mal grösser sein. Bei subcutaner Einspritzung muss man die Dosen etwas grösser wählen und etwas länger warten, bis der Erfolg eintritt. Die Bewegungen lassen sich endlich auch bei directer Einführung in den Magen resp. in den Darm erzielen.

Diese Wirkung des Exostemmins auf den Darmcanal ist der S. 68 besprochenen des Cetrarins auffallend ähnlich, nur tritt sie bei viel kleineren Dosen ein.

3. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf das Blut.

Versuchsanordnung. Diese Versuche zerfallen in zwei Reihen: In der ersten wurde geprüft, ob eine 1procentige Lösung von Arterin resp. Blut durch Zusatz von Exostemmin in seiner „Sauerstoffzehrung“ irgend wie beeinflusst wird. In der zweiten wurde die Einwirkung auf Blutkörperchen studirt. Im Grossen und Ganzen wurden die Versuche der ersten Reihe so geführt, dass je 20 ccm 1 % Rinder- oder Vogelblutlösung in gleich grosse offene Flaschen gethan und in denselben mit einem gewissen Quantum Exostemmin gemischt wurden. Von diesen grossen Flaschen wurde dann in kleinere nur 5 ccm fassende so viel abgegossen, dass die kleinen ganz voll und verstöpselt ganz luftleer waren. Die grossen Flaschen bleiben offen. Dann werden die Flaschen, die sonst unter gleichen Umständen stehen, und von denen nur einige als Versuchs-, die andern als Controllflaschen gelten, von Zeit zu Zeit spektroskopirt, wobei beachtet wird, wann die beiden Hämoglobinstreifen schwächer werden resp. verschwinden. Zu den Versuchen der zweiten Reihe diente ein Gemisch aus 1 Theil Blut und 99 Theilen physiologischer Kochsalzlösung. Bei dieser Blutmischung wurde beobachtet, ob und wann die Blutkörperchen vom Exostemmin gelöst werden. Auch hier dienten einige Flaschen als Versuchs-, die anderen als Controllflaschen.

Da die Versuche im Einzelnen gerade so angestellt wurden, wie die auf S. 73 u. 74 beschriebenen, so begnüge ich mich damit, als Ergebniss derselben hier mitzutheilen, dass das Exostemmin in Dosen bis zu 0,5 : 1000,0 Blutflüssigkeit weder bei Zutritt der Luft noch bei Abschluss derselben das Haemoglobin zerstört, und dass es auch keinen Einfluss auf die Sauerstoffzehrung in demselben ausübt. Auch auf die Auflösung der rothen Blutkörperchen war das Mittel ohne Einfluss. Diese Angaben gelten sowohl für Rinder- als für Hahnblut. Dazu stimmt, dass ich bei keinem meiner vielen Versuche an Katzen, Hunden und Kaninchen jemals Symptome wahrgenommen habe, welche eine Auflösung von Blutkörperchen oder eine Umwandlung von Haemoglobin in Methaemoglobin hätten vermuthen lassen.

Wir haben oben, S. 74, für das Cetrarin ein ganz gleiches Verhalten kennen gelernt.

4. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf das isolirte Herz.

Um die Wirkung des Exostemmins auf das Herz zu studiren, benutzte ich, wie beim Cetrarin, den Williams'schen Apparat.

Protocoll 178. 8. V. 11 h. Vm. 30 Theile defibrinirtes Rinderblut + 70 Theile physiologische Kochsalzlösung; Herz einer kleinen Temporaria. Die Bedeutung der Stäbe der Tabelle ist dieselbe wie auf S. 76.

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
Normale Blutflüssigkeit.			12 h. 10 m.	64	2,5
11 h. 38 m.		2,5	„ 11 m.		2,0
„ 39 m.		2,0	„ 12 m	68	2,5
„ 40 m.	60	2,5	„ 13 m.		2,0
„ 41 m.		2,0	„ 14 m.	68	2,5
„ 42 m.	64	2,5	„ 15 m.		2,0
„ 43 m.		2,0	„ 16 m.	68	2,5
„ 44 m.	64	2,5	„ 17 m.		2,0
„ 45 m.		2,0	„ 18 m.	64	2,5
„ 46 m.	68	2,5	„ 19 m.		2,0
„ 47 m.		2,0	„ 20 m.	64	2,5
„ 48 m.	60	2,5	„ 21 m.		2,0
„ 49 m.		2,0	„ 22 m.	64	2,5
„ 50 m.	68	2,5	„ 23 m.		2,0
„ 51 m.		2,0	„ 24 m.	64	2,5
„ 52 m.	64	2,5	„ 25 m.		2,0
„ 53 m.		2,0	„ 26 m.	64	2,5
„ 54 m.	64	2,5	„ 27 m.		2,0
0,05 Exostemmin + 50 ccm Blutflüssigkeit.			„ 28 m.	64	2,5
			„ 29 m.		2,0
			„ 30 m.	64	2,5
11 h. 55 m.		2,0	„ 31 m.		2,0
„ 56 m.	68	2,5	„ 32 m.	64	2,5
„ 57 m.		2,0	„ 33 m.		2,0
„ 58 m.	64	2,5	„ 34 m.	64	2,5
„ 59 m.		2,0	„ 35 m.		2,0
„ 60 m.	64	2,5	„ 36 m.	64	2,5
12 h. 1 m.		2,0	„ 37 m.		2,0
„ 2 m.	64	2,5	„ 38 m.	64	2,0
„ 3 m.		2,0	„ 39 m.		2,5
„ 4 m.	64	2,5	„ 40 m.	64	2,5
„ 5 m.		2,0	„ 41 m.		2,0
„ 6 m.	64	2,5	„ 42 m.	64	2,5
„ 7 m.		2,0	„ 43 m.		2,0
„ 8 m.	64	2,5	„ 44 m.	64	2,5
„ 9 m.		2,0	„ 45 m.		2,0

Versuch unterbrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass die ungeheure Dosis von 0,05 Exostemmin auf 50 ccm Blutflüssigkeit nicht im Stande ist, binnen einer Stunde das Herz eines Frosches zu lähmen oder auch nur merkbar zu schwächen.

Protocoll 179. 8. V. 4. h. Nm. Anordnung genau wie vorhin.

T.	P.	Q.	T.	P.	Q.
Normale Blutflüssigkeit.			4 h. 39 m.		2,5
4 h. 30 m.	64	2,5	„ 40 m.	64	2,5
„ 31 m.		2,5	„ 41 m.		2,0
„ 32 m.	64	2,5	„ 42 m.	64	2,0
„ 33 m.		2,5	„ 43 m.		2,5
„ 34 m.	64	2,5	„ 44 m.	64	2,5
„ 35 m.		2,5	„ 45 m.		2,5
„ 36 m.	64	2,5	„ 46 m.	64	2,5
„ 37 m.		2,5	0,05 Exostemmin + 50 ccm Blutflüssigkeit.		
„ 38 m.	64	2,0			

T.	P.	Q.
4 h. 47 m.		2,5
„ 48 m.	64	2,5
„ 49 m.		2,5
„ 50 m.	64	2,5
„ 51 m.		2,5
„ 52 m.	64	2,5
„ 53 m.		2,5
„ 54 m.	64	2,5
„ 55 m.		2,5
„ 56 m.	64	2,5
„ 57 m.		2,5
„ 58 m.	64	2,5
„ 59 m.		2,5
5 h. — m.	64	2,5
„ 1 m.		2,5
„ 2 m.	64	2,5
„ 3 m.		2,5
„ 4 m.	64	2,5
„ 5 m.		2,5
„ 6 m.	64	2,5
„ 7 m.		2,5
„ 8 m.	64	2,5
0,15 Exostemmin + 50 ccm Blutflüssigkeit.		
5 h. 11 m.		2,5
„ 12 m.	64	2,0
„ 13 m.		2,5
5 h. 14 m.	64	2,0
„ 15 m.		2,5
„ 16 m.	64	2,5
„ 17 m.		2,5
„ 18 m.	64	2,5
„ 19 m.		2,5
„ 20 m.	64	2,5
„ 21 m.		2,5
0,30 Exostemmin + 50 ccm Blutflüssigkeit.		
5 h. 22 m.	64	2,5
„ 23 m.		2,5
„ 24 m.	64	2,5
„ 25 m.		2,5
„ 26 m.	64	2,5
„ 27 m.		2,5
„ 28 m.	64	2,5
„ 29 m.		2,5
„ 30 m.	64	2,5
„ 31 m.		2,5
„ 32 m.	64	2,5
„ 33 m.		2,5
„ 34 m.	64	2,5
„ 35 m.		2,5
„ 36 m.	64	2,5
„ 37 m.		2,5
„ 38 m.	64	2,5

Versuch unterbrochen.

Wir ersehen auch aus diesem Versuche, dass selbst die grössten von mir angewandten Dosen von Exostemmin keine sofortige Wirkung auf das Froschherz auszuüben im Stande sind, wenn dasselbe isolirt ist. Bei stundenlanger Einwirkung starb das Herz unter ihrem Einflusse allerdings ab. Da weitere Versuche, die ich mit Hundeblut und Rinderblut angestellt habe, ganz identisch mit den angegebenen ausfielen, so kann ich sie hier wohl übergehen.

Alle diese Versuche beweisen zur Genüge, dass in mässigen Dosen das Exostemmin weder das Herzcentrum im Herzen selbst noch den Herzmuskel zu lähmen im Stande ist. Es schliesst sich also auch in dieser Beziehung das Exostemmin dem Cetrarin eng an. Ich verweise in dieser Beziehung auf die S. 78 gemachten Angaben: Bei beiden Giften erstreckt sich die Hauptwirkung auf das Centralnervensystem.

5. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf den Darm und seine Gefässe.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie die S. 69 dieser Arbeit beschriebene, weshalb ich eine nochmalige Beschreibung für überflüssig halte. Q bedeutet die pro Minute aus der Vene ausströmende Blutmenge. Benutzt wurden 2 Hunde.

Protocoll 180. 20. IV. 10 h. Vm.

10 h. 50 m. Darmschlinge in den Wärmekasten gebracht.

T.	Q.	Bemerkungen.
		Unvergiftetes Blut.
10 h. 54 m.:	20	An der Darmschlinge ist keine Spur von Bewegung zu merken.
„ 55 m.:	10	
„ 56 m.:	8	
„ 57 m.:	8	
„ 58 m.:	8	
„ 59 m.:	8	
11 h. — m.:	8	
		0,05 Exostemmin pro 100 ccm Blut.
11 h. 4 m.:		Keine Spur von Bewegung.
„ 5 m.:	9	
„ 6 m.:	8	
„ 7 m.:	9	
„ 8 m.:	8	Leichte wellenartige Bewegung.
„ 9 m.:	8	
„ 10 m.:	8	
„ 11 m.:	8	
„ 12 m.:	8	
„ 13 m.:	8	Die Bewegung der Darmschlinge ist sehr stark.
„ 14 m.:	8	
„ 15 m.:	8	
„ 16 m.:	9	
		Normales Blut.
11 h. 18 m.:		Keine Aenderung, d. h. nach wie vor starke Darmbewegung.
„ 19 m.:	9	
„ 20 m.:	8	
„ 21 m.:	8	Die Intensität der Bewegungen fängt an nachzulassen.
„ 22 m.:	8	
„ 23 m.:	8	
„ 24 m.:	8	
„ 25 m.:	8	
„ 26 m.:	8	
„ 27 m.:	8	
„ 28 m.:	8	
		Exostemminhaltiges Blut 0,05 : 100,0.
11 h. 29 m.:	8	Schwache Bewegungen.
„ 30 m.:	8	
„ 31 m.:	9	Die Bewegungen werden wieder sehr stark.
„ 32 m.:	8	
„ 33 m.:	8	
„ 34 m.:	8	
„ 35 m.:	8	
„ 36 m.:	11	
„ 37 m.:	8	Die Bewegungen werden enorm stark.
„ 38 m.:	8	
„ 39 m.:	8	
„ 40 m.:	8	
„ 41 m.:	8	
„ 42 m.:	8	
„ 43 m.:	8	
		Normales Blut.
11 h. 46 m.:	8	Keine Aenderung.
„ 47 m.:	8	
„ 48 m.:	8	

T.	Q.	Bemerkungen.
		Normales Blut.
11 h. 49 m.:	8	Die Bewegungen werden etwas schwächer.
„ 50 m.:	8	
„ 51 m.:	8	
„ 52 m.:	8	
„ 53 m.:	8	
„ 54 m.:	8	
		Exostemminhaltiges Blut 0,05 : 100,0.
11 h. 57 m.:	9	Die Bewegungen werden stärker.
„ 58 m.:	8	
„ 59 m.:	8	
12 h. — m.:	8	Die Bewegungen sind sehr stark.
„ 1 m.:	8	
„ 2 m.:	8	
„ 3 m.:	8	
„ 4 m.:	8	
		Normales Blut.
12 h. 7 m.:	8	Die starken Bewegungen halten an.
„ 8 m.:	8	
„ 9 m.:	8	
„ 10 m.:	8	
„ 11 m.:	8	Die Bewegungen sind schwächer.
„ 12 m.:	8	
„ 13 m.:	8	
„ 14 m.:	8	Die Bewegungen werden bedeutend schwächer.
„ 15 m.:	8	
„ 16 m.:	8	
„ 17 m.:	8	
„ 18 m.:	8	
„ 19 m.:	8	
„ 20 m.:	8	Kaum noch wellenartige Bewegungen an der Darmschlinge wahrnehmbar.
„ 21 m.:	8	
„ 22 m.:	8	
„ 23 m.:	8	
„ 24 m.:	8	Wellen verschwinden.
„ 25 m.:	8	
„ 26 m.:	8	Die Darmschlinge liegt ganz still.
„ 27 m.:	8	
„ 28 m.:	8	
„ 29 m.:	8	
„ 30 m.:	8	
„ 31 m.:	8	
		Versuch unterbrochen.

Aus diesem, allerdings einzigen, Versuche ergiebt sich, dass **das Exostemmin auf die Gefässe des Darmes gar keinen Einfluss hat.** Ob dies auch für die Gefässe anderer Bezirke gilt, kann ich nicht sicher entscheiden, jedoch dürfte wohl kaum ein Unterschied vorhanden sein. Unser Versuch liefert weiter den Beweis, dass **die Därme auch extra corpus in Bewegung gesetzt werden, wenn die betreffenden Gefässe mit exostemminhaltigem Blute durchströmt werden.** Blut mit einem geringen Gehalte an Natriumcarbonat hatte diese Wirkung nicht.

Also auch in Bezug auf den Darm und seine Gefässe ist zwischen der Wirkung des Cetrarins und des Exostemmins kein Unterschied. Man vergleiche darüber S. 72.

6. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf den Blutdruck.

Die Versuchsanordnung siehe S. 79 dieser Arbeit.

Protocoll 181. 5. IV. 10 h. Vm. Katze von 2,7 kg. Puls 180 pro Minute.

10 h. 30 m.: Blutdruck 160 — 180;
„ 35 m.: „ 159 — 170; Puls 184 pro Min.
„ 40 m.: „ 170 — 190; „ 168 „ „
„ 45 m.: „ 150 — 170.

In die V. jugularis wird 0,005 Exostemmin eingeführt.
Keine sofortige Aenderung.

10 h. 46 m.: Blutdruck 160 — 180;
„ 47 m.: „ 170 — 180; Puls 188 pro Min.
„ 48 m.: „ 150 — 170;
„ 49 m.: „ 150 — 170; „ 164 „ „
„ 50 m.: „ 150 — 170;
„ 52 m.: „ 150 — 170.

In die V. jugularis wird nochmals 0,005 Exostemmin eingeführt.
Keine sofortige Aenderung.

10 h. 53 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 54 m.: „ 150 — 170; Puls 176 pro Min.
„ 56 m.: „ 150 — 170;
11 h. — m.: „ 150 — 170;
„ 4 m.: „ 150 — 170;
„ 7 m.: „ 150 — 170; Puls 170 pro Min.
„ 11 m.: „ 150 — 170.

In die V. jugularis wird von Neuem 0,01 Exostemmin eingeführt.
Keine sofortige Aenderung.

11 h. 14 m.: Blutdruck 150 — 170; Puls 180 pro Min.
„ 17 m.: „ 150 — 160;
„ 21 m.: „ 150 — 170; „ 176 „ „
„ 25 m.: „ 150 — 170; „ 168 „ „
„ 30 m.: „ 150 — 170; „ 164 „ „
„ 35 m.: „ 150 — 170; „ 168 „ „

In die V. jugularis wird von Neuem 0,01 Exostemmin eingeführt.
Keine sofortige Aenderung.

11 h. 37 m.: Blutdruck 150 — 170;
„ 39 m.: „ 150 — 170; Puls 180 pro Min.
„ 43 m.: „ 150 — 170;
„ 47 m.: „ 150 — 170; „ 164 „ „
„ 51 m.: „ 150 — 170;
„ 55 m.: „ 150 — 170; „ 168 „ „
12 h. — m.: „ 150 — 170; „ 164 „ „

Versuch unterbrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass das Exostemmin, ins Blut eingeführt, selbst in verhältnissmässig sehr grossen Dosen keinen Einfluss auf den Blutdruck ausübt und also auch in dieser Beziehung ganz mit dem Cetrarin übereinstimmt.

7. Versuche über die Wirkung des Exostemmins auf die Galle.

Da sich bei den Versuchen mit chronischer Gallenfistel beim Cetrarin nichts ergeben hatte, so wurden hier zunächst solche mit acuten Gallenfisteln ausgeführt.

Die Versuchsanordnung siehe S. 82 dieser Arbeit.

Protocoll 182. 1. IV. 10 h. Vm. Benutzt wird eine Katze von 2,5 kg. Puls 180 pro Minute.

Zeit	Puls	Galle pro 10 Min.	Bemerkungen.
10 h. 55 m.			Das curarisirte Thier in den Wärmekasten gebracht.
11 h. — „	176		Die Därme liegen ganz still; ebenso der Magen.
„ 10 „	176	0,6	Därme und Magen liegen noch ganz still.
„ 20 „	168	0,8	„ „ „ „ „ „ „
„ 30 „		0,2	„ „ „ „ „ „ „
„ 40 „	180	0,1	„ „ „ „ „ „ „
„ 50 „		0,1	„ „ „ „ „ „ „
12 h. — m.		0,1	„ „ „ „ „ „ „
„ 10 „		0,1	„ „ „ „ „ „ „
			0,005 Exostemmin in die Vene (Injection I).
„ 20 „		0,1	Gar keine Aenderung der Gallensecretion.
„ 30 „	164	0,1	
„ 40 „		0,1	
			0,005 Exostemmin in die Vene (Injection II).
„ 50 „		0,1	Gar keine Aenderung der Gallensecretion; Därme und Magen liegen still.
1 h. — m.	180	0,1	
„ 10 „		0,1	
			0,01 Exostemmin in die Vene (Injection III).
„ 20 „	176	0,1	Gar keine Aenderung der Gallensecretion; Därme und Magen liegen still.
„ 30 „		0,1	
„ 40 „	168	0,1	
„ 50 „		0,1	
			0,02 Exostemmin in die Vene (Injection IV).
2 h. — m.		0,1	Gar keine Aenderung der Gallensecretion; Darm bewegt sich.
„ 10 „	184	0,1	
„ 20 „		0,1	
„ 23 „	128		Der Puls ist sehr schwach.
„ 27 „	0		Die Katze ist todt.

Protocoll 183. 6. IV. 10 h. Vm. Katze von 2,9 kg. Puls 176 pro Minute.

Zeit	Puls	Galle pro 10 Min.	Bemerkungen.
10 h. 30 m.	172		Curarisirtes Thier in den Wärmekasten gebracht.
„ 40 „		0,8	
„ 50 „		0,5	
11 h. — m.		0,1	
„ 10 „	184	0,1	
„ 20 „		0,1	
„ 30 „		0,1	
„ 40 „	184	0,1	
„ 50 „		0,1	

Zeit	Puls	Galle pro 10 Min.	Bemerkungen.
			0,01 Exostemmin in die Vene (Injection I).
12 h. — m.		0,2	
„ 10 „	176	0,2	
„ 20 „		0,1	
„ 30 „		0,1	
„ 40 „	168	0,1	
			0,01 Exostemmin in die Vene (Injection II).
„ 50 m.		0,1	
1 h. — m.	168	0,1	
„ 10 „		0,1	
„ 20 „		0,1	
			0,02 Exostemmin in die Vene (Injection III).
„ 30 m.	168	0,1	
„ 40 „		0	
„ 50 „	164	0	
2 h. — m.		0	
„ 10 „	156	0	Der Puls wird sehr schwach.
„ 20 „	144	0	
„ 23 „			Die Katze ist todt.

Der erste Versuch lässt gar keine Aenderung der Gallenabsonderung nach intravenöser Application von Exostemmin wahrnehmen und der zweite nur eine sehr kurzdauernde Vermehrung, auf welche später ein völliges Versiechen des Gallenflusses folgt.

Da diese beiden Versuche mit acuter Gallenfistel kein einheitliches Ergebniss geliefert hatten, so zog ich es vor, noch einen Versuch an dem S. 88 schon erwähnten Thiere mit chronischer Gallenfistel anzustellen. Die Farbstoffzahlen des dritten Stabes bedeuten Milligramme.

Protocoll 184. 28. X. 89. Erster Normalversuch; Tag. Der Hund wiegt 20 kg.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge d. Farbstoffs	Farbstoff in ‰o	
8 h. — 10 h.	13	4,32	3,33	
10 „ — 12 „	13	7,42	5,71	
12 „ — 2 „	14	7,61	5,44	
2 „ — 4 „	7	4,46	6,37	
4 „ — 6 „	7	4,66	6,66	
6 „ — 8 „	Diese Bestimmung ging verloren.			
In 12 Std.				

30. X. 89. Zweiter Normalversuch; Tag. Der Hund hat gut gefressen; Stuhl hart.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	13	8,01	6,16	
10 „ — 12 „	17	10,77	6,33	
12 „ — 2 „	12	8,25	6,87	
2 „ — 4 „	6	4,33	7,22	
4 „ — 6 „	7	5,36	7,66	
6 „ — 8 „	16	12,32	7,70	
In 12 Std.	71	49,04	6,90	2,69

1. XI. 89. Dritter Normalversuch; Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	14	8,47	6,05	
10 „ — 12 „	18	9,47	5,26	
12 „ — 2 „	18	11,98	6,65	
2 „ — 4 „	18	11,90	6,61	
4 „ — 6 „	10	7,03	7,03	
6 „ — 8 „	9	7,05	7,83	
In 12 Std.	87	55,90	6,42	2,34

2. XI. 89. Vierter Normalversuch; Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	13	8,99	6,91	
10 „ — 12 „	18	12,27	6,82	
12 „ — 2 „	20	14,25	7,12	
2 „ — 4 „	17	11,10	6,53	
4 „ — 6 „	16	9,95	6,22	
6 „ — 8 „	17	11,32	6,66	
In 12 Std.	101	67,88	6,72	

20. XI. 89. Fünfter Normalversuch; Tag. Der Hund wiegt nach dem Fressen um 8 h. Vm. 20 kg.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	21	12,65	6,01	
10 „ — 12 „	19	11,74	6,18	
12 „ — 2 „	20	12,70	6,35	
2 „ — 4 „	13	8,58	6,60	
4 „ — 6 „	17	11,19	6,58	
6 „ — 8 „	4	3,36	8,41	
In 12 Std.	94	60,22	6,40	2,47

21. XI. 0,5 Exostemmin in 50 ccm Wasser mit ein wenig Na_2CO_3 per os um 7 h. 40 m. Vm. eingeführt. — 8 h. bekommt der Hund seine gewöhnliche Portion Milch, Fleisch und Weissbrod. Appetit vollkommen gut.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	6	4,13	6,89	
10 „ — 12 „	4	3,71	9,27	
12 „ — 2 „	12	10,24	8,54	
2 „ — 4 „	16	12,29	7,68	
4 „ 6 „	17	10,24	6,02	
6 „ — 8 „	15	9,87	6,58	
In 12 Std.	70	50,48	7,21	2,65

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 12 h.	18	16,84	9,36	
12 „ — 4 „	28	20,38	7,28	
4 „ — 8 „	34	28,01	8,24	
In 12 Std.	80	65,23	8,15	2,84

22. XI. 1,0 Exostemmin in 100 ccm Wasser mit 5 Tropfen einer kalt gesättigten Sodalösung per os um 10 h. Vm. eingeführt. Leider erbricht danach der Hund, und der Versuch wird daher verworfen. Andere Störungen werden aber an dem Thiere nicht wahrgenommen.

23. XI. Normalversuch; Tag. Sowohl am 22. XI. Abends als auch am Morgen des 23. XI. hat der Hund gern gefressen.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	18	12,24	6,80	
10 „ — 12 „	20	12,33	6,16	
12 „ — 2 „	23	14,89	6,47	
2 „ — 4 „	20	12,26	6,13	
4 „ — 6 „	13	7,64	5,88	
6 „ — 8 „	11	7,48	6,80	
In 12 Std.	105	66,84	6,36	2,72

24. XI. 89. 1,0 Exostemmin in 100 ccm Wasser mit 5 Tropfen einer gesättigten Sodalösung per os um 7 h. 45 m. Morgens eingeführt. Der Hund trinkt darauf 8 h. seine Milch, frisst sein Weissbrod auf, doch will er kein Fleisch zu sich nehmen. — Gegen 8 h. 30 m. erbricht er. — Gegen 9 h. frisst er jedoch sein Fleisch auf. Nichtsdestoweniger musste der Versuch abgebrochen werden. Am Morgen des 25. XI. hat der Hund wieder vollkommen normalen Appetit.

25. XI. 0,5 Exostemmin in 100 ccm Wasser mit 4 Tropfen gesättigter Sodalösung um 10 h. eingegeben. Leider erbricht der Hund, und der Versuch wird daher als unbrauchbar verworfen.

27. XI. Normalversuch; Tag.

Zeit	Galle in ccm	Absol. Menge des Farbstoffs	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	18	12,07	6,71	
10 „ — 12 „	20	13,98	6,99	
12 „ — 2 „	18	12,38	6,87	
In 6 Std.	56	38,43	6,86	1,44
Berechnet pro 12 Std.	112	76,86	6,86	2,88

28. XI. 7 h. 40 m. Vm. 0,4 Exostemmin, in 100 ccm Wasser mit etwa 4 bis 5 Tropfen einer gesättigten Sodalösung gelöst, per os eingeführt und mit 100 ccm Wasser nachgespült. — 8 h. wurde die gewöhnliche Portion Milch, Fleisch und Weissbrod verabreicht. Stuhl war am Morgen dieses Tages nicht erfolgt. Leider erbricht der Hund um 9 h. 30 m., und der Versuch musste daher wiederum verworfen werden.

Bei der grossen Mühe, welche derartige Versuche machen, hatte ich nach so vielen Misserfolgen die Lust zur Wiederholung verloren. Jedenfalls zeigt mein Protocoll, dass das Exostemmin in Dosen von 0,5 ab per os nicht reactionslos vertragen wird, sondern antiperistaltische Magenbewegungen verursacht. Hinsichtlich der Gallensecretion sehen wir, dass beim Hunde von 20 kg mit chronischer Gallenfistel [1]) eine wesentliche Vermehrung der Galle oder eines ihrer wichtigen Bestandtheile nach 0,5 Exostemmin pro 12 — 24 Stunden bestimmt nicht eintritt. Bekanntlich haben wir oben S. 90 für Cetrarin das Gleiche constatiren können. Beide Bittermittel zeigen eine steigernde Einwirkung auf die Gallensecretion eben nur, wenn man die minutlichen Mengen vor und nach der Einführung vergleicht.

Damit bin ich am Ende meiner Thierversuche über Exostemmin angelangt. Ich bilde mir nicht etwa ein, dass dieselben abschliessend sind; sie genügen aber, um über diesen bisher ganz ununtersuchten Stoff eine vorläufige Orientirung zu geben. Fasse ich alles Gefundene zusammen, so muss ich sagen, dass das Exostemmin ohne Frage in seinen Wirkungen qualitativ dem Cetrarin auffallend ähnlich ist, quantitativ sich aber durch viel grössere Giftigkeit von ihm unterscheidet. Es lässt sich vermuthen, dass sich noch andere analog wirkende Stoffe finden werden, und es würde rationell sein, diese unter dem gemeinsamen Namen „Gruppe des Cetrarins“ zusammenzufassen.

Es erübrigt jetzt noch, einige Versuche an Menschen mitzutheilen, um über die therapeutische Verwendbarkeit dieser Gruppe bestimmte Aussagen machen zu können. Ich werde dieselben, um in meinem Urtheil möglichst sicher zu sein, auch auf einige bisher noch nicht erwähnte Bitterstoffe ausdehnen.

---

1) Um den Einwand zu widerlegen, die Leber des Hundes sei infolge des langen Bestehens der Gallenfistel degenerirt und daher nicht mehr im Stande, auf Cholagoga zu reagiren, wurde das Thier später geschlachtet und die Leber als noch ganz normal befunden.

C. Eigne Versuche an Menschen über Bittermittel.

Nachdem Julius Pohl in Prag[1]) unter Franz Hofmeister, wie ich schon S. 26 kurz angedeutet habe, einige Arzneistoffe in Bezug auf die Zahl der im Blute kreisenden weissen Blutkörperchen untersucht und unter andern auch darauf aufmerksam gemacht hat, dass nach einer Application per os von Absynthin, Quassiin, Ext. Gentianae und Ext. Centaurii minoris[2]) die Zahl der weissen Blutkörperchen bei Hunden sehr bedeutend und zwar um 50 %, 69 %, 72 %, 95 %, ja selbst um 113 % zunimmt, war es von Interesse, nachzuweisen, ob auch bei Menschen die Zahl der weissen und vielleicht auch der rothen Blutkörperchen nach verhältnissmässig kleinen per os applicirten Dosen der Amara zunehmen würde. Mir schien es pharmakotherapeutisch von grösstem Interesse zu sein, die Pohl'schen Angaben an Menschen nachzuprüfen. Ich habe in Folge dessen eine ganze Reihe von Zählungen unternommen, indem ich sowohl die weissen als auch die rothen Blutkörperchen an mir selbst, an Commilitonen und Bekannten eine lange Zeit hindurch zählte. Dass mir die von Kunkel und seinen Schülern gegen die Deutung solcher Zählungen erhobenen Einwände nicht unbekannt geblieben sind, werde ich am Schluss noch genauer erörtern. Hier will ich diesen Punkt nur deshalb hervorheben, weil er mich veranlasste, mit um so mehr Kritik und Vorsicht an die ganze Untersuchung heranzutreten.

Ich benutzte zu meinen Zählungen den bekannten, nach meines Lehrers, Herrn Professor Thoma's, Angaben von Carl Zeiss in Jena construirten Apparat. Es scheint mir unnöthig, hier an dieser Stelle denselben eingehend zu besprechen. Ich muss mich damit begnügen, dass ich die Interessenten auf die ausführliche Beschreibung des in Rede stehenden Apparates von Herrn Professor Thoma[3]) selbst verweise, und nur kurz die beiden Formeln, die ich stets benutzte, hier bespreche.

Versuchsanordnung. Vor allen Dingen muss hervorgehoben werden, dass ich zu der Zählung der rothen Blutkörperchen einen Melangeur, der eine Verdünnung von 1 : 100 und zu der der weissen einen Melangeur, der eine Verdünnung von 1 : 10 gestattet, benutzte.

Zur Zählung der rothen Blutkörperchen benutzte ich immer eine Verdünnung von 1 : 200, d. h. ich saugte Blut bis Theilstrich 0,5 auf in dem Capillarrohr, und bis Theilstrich 101 saugte ich sodann 3procentige Kochsalzlösung nach. Nach sorgfältigem Schütteln des Melangeurs, das immer $1^1/_2$ Minuten dauerte, brachte ich ein Tröpfchen meiner Blutmischung mitten in die reine und ganz trockene Zählkammer, bedeckte dasselbe mit dem ad hoc construirten Deckgläschen, und nachdem ich beim Drücken die bekannten Newton'schen Farbenringe hatte auftreten sehen, wartete ich 4—5 Minuten und brachte

1) Dr. Julius Pohl. Ueber den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Schmiedeberg's Archiv, Bd. 25, p. 51 sq.

2) Ebds. p. 62—63.

3) Virchow's Archiv 1881, Bd. 84, p. 131 sq.

dann die Zählkammer unter das Mikroskop, wo, wenn keine Luftblasen und sonstige Fremdkörperchen vorhanden waren, die Zählung von Statten ging.

Es ist bekannt, dass die Zählkammer eine Aushöhlung besitzt, deren Tiefe 0,1 mm beträgt. Von der Grundfläche der Aushöhlung ist im Centrum eine Stelle, welche 1 □mm beträgt, in 400 gleich grosse Felder getheilt, so dass ein Feld $^1/_{400}$ □mm beträgt und der Cubikinhalt des senkrecht darüber bis zum Deckglas befindlichen Raumes auf solche Weise $^1/_{4000}$ cmm ausmacht. Es sei nun bei unserer Zählung das Verhältniss der Blutverdünnung gleich $1 : a$; n sei die Zahl der durchgezählten Felder und z die Summe der in n Feldern gefundenen rothen Blutkörperchen. Wenn der Cubikinhalt über einem Felde gleich $^1/_{4000}$ cmm ist, so wird der Cubikinhalt über n Felder $= \frac{n}{4000}$ cmm sein. In diesem Raume aber fanden sich im Ganzen z Zellen, also würde man in 1 ccm Blutmischung $\frac{4000 z}{u}$ Blutkörperchen zu erwarten haben. Da die Verdünnung $1 : a$ ist, so wird 1 cmm unverdünnten Blutes $\frac{4000\ a z}{n}$ Blutkörperchen enthalten. Und dies ist die Formel, welche ich stets bei der Zählung der rothen Blutkörperchen benutzte.

Bei den weissen Blutkörperchen verhält es sich etwas anders. Man zählt hier bei passender Vergrösserung mehrere Gesichtsfelder. Gesetzt der Durchmesser des Gesichtsfeldes erstreckt sich über b Quadrate, so wird die Länge desselben $= b \cdot {}^1/_{20}$ mm sein, da die Länge eines Quadrates genau $^1/_{20}$ beträgt. Der Radius des Gesichtsfeldes beträgt in diesem Falle $^1/_2 \cdot b \cdot {}^1/_{20} = \frac{b}{40}$ mm und die Oberfläche des Gesichtsfeldes ist alsdann gleich

$$\pi \left(\frac{b}{40}\right)^2 \square\text{mm}.$$

Der Cubikinhalt des Zählraumes, der einem Gesichtsfelde entspricht, wird somit bei einer Kammertiefe von 0,1 mm gleich

$$0{,}1\ \pi \left(\frac{b}{40}\right)^2 \text{cmm}$$

sein. Setzt man diesen Cubikinhalt gleich Q, und angenommen, man habe m Gesichtsfelder durchgezählt und dabei z weisse Blutkörperchen gefunden, so wird die Formel für die in 1 cmm gefundenen Körperchen

$$\frac{z}{m\ Q}$$

sein. Wenn nun die Verdünnung $1 : a$ gleich ist, so wird 1 cmm unverdünnten Blutes $\frac{a z}{m\ Q}$ an weissen Blutkörperchen enthalten.

Ich habe schon früher hervorgehoben, dass ich zur Verdünnung des Blutes behufs der Zählung der rothen Blutkörperchen eine 3procentige Kochsalzlösung benutzte; zur Zählung der weissen Blutkörperchen diente eine wässrige Flüssigkeit, die $^1/_3$ % Essigsäure enthielt, und die

Verdünnung war 1 : 10. Ich zählte bei jedem Versuchsindividuum zweimal täglich, indem ich das Blut der Kuppe eines Mittelfingers entnahm und für die rothen Körperchen die Zählkammer zweimal mit der Blutmischung beschickte und jedesmal 180 Felder durchzählte, so dass die Zahl der durchgezählten Quadrate täglich 720 betrug. Für die weissen beschickte ich die Kammer auch immer zweimal und zählte stets 20 Gesichtsfelder durch, so dass hier die Zahl der Gesichtsfelder täglich 80 betrug. Der Finger wurde vor der Blutentnahme sorgfältig mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen. In der Mitte des Oculars des Mikroskopes ward, um das Zählen zu erleichtern, ein Faden gezogen. Das Mikroskop stammte von Zeiss; benutzt wurde Ocular 4 und Objectiv D.

Bevor die Zählungen nach der Application der Amara vorgenommen wurden, zählte ich zunächst 5 Tage hindurch die rothen und weissen Blutkörperchen; sobald ich daraus die Mittelzahl gefunden hatte, zählte ich, nachdem nun ein Amarum gegeben worden war, von Neuem. Dabei notirte ich stets das Verhalten des Appetits, des Stuhlgangs und alle sonstigen Erscheinungen.

Um zu zeigen, wie ich meine Zählungen berechnete, will ich das Protocoll wenigstens einer Zählung in toto anführen.

Protocoll 185 (Normalversuch) vom 18. VII. 1889. C. L., Schauspieler, herabgekommenes Individuum, da seit 12 Jahren an chronischem Magenkatarrh leidend und zeitweise sehr verstopft.

A. Zählung der rothen Blutkörperchen.

9 — 10 h. Vm.		3 — 4 h. Nm.	
I.	II.	III.	IV.
103	99	113	102
92	113	109	95
101	89	89	83
87	95	93	109
63	121	99	97
95	127	89	113
111	95	97	93
83	98	113	119
69	109	119	92
92	97	120	103
104	89	87	99
119	97	79	87
93	113	93	95
1212	1342	1300	1297

I. $\frac{4000 \times 200 \times 1211}{180} = 5\,382\,222.$

II. $\frac{4000 \times 200 \times 1342}{180} = 5\,908\,888.$

$\frac{I + II}{2} = \frac{11\,291\,110}{2} = 5\,645\,555$ als Mittelzahl für den Vormittag.

III. $\frac{4000 \times 200 \times 1297}{180} = 5\,777\,777.$

IV. $\frac{4000 \times 200 \times 1297}{180} = 5\,764\,444.$

$\frac{III + IV}{2} = \frac{11\,542\,221}{2} = 5\,771\,111$ als Mittelzahl für den Nachmittag.

$\frac{5\,645\,555 + 5\,771\,111}{2} = 5\,708\,333$ als Mittelzahl der rothen Blutkörperchen für den ganzen Tag.

B. Zählung der weissen Blutkörperchen.

9—10 h. Vm.				3—4 h. Nm.			
I.	21	II.	20	III.	21	IV.	25
	19		23		19		19
	32		20		23		27
	24		21		17		18
	19		20		18		23
	18		20		24		18
	21		21		28		24
	23		23		30		19
	27		31		25		24
	26		29		26		26
	22		20		22		20
	24		22		21		19
	19		23		23		17
	17		20		19		17
	18		25		20		21
	32		26		17		23
	19		19		17		26
	20		17		31		22
	23		20		25		28
	19		31		26		23
	443		451		452		439

Zum Verständniss der nachfolgenden Berechnung muss zunächst der Werth für Q entwickelt werden. Die Breite des Gesichtsfeldes betrug 14 Quadrate, so dass der Radius gleich $\frac{7}{20}$ mm war; Q ist daher $\frac{0.1 \times 3,14 \times 49}{400} = 0,038$.

I. $\frac{10 \times 443}{20 \times 0,038} = 5\,829$. II. $\frac{10 \times 451}{20 \times 0,038} = 5\,934$.

$\frac{\text{I} + \text{II}}{2} = \frac{11\,763}{2} = \mathbf{5\,881}$ als Mittelzahl für den Vormittag.

III. $\frac{10 \times 452}{20 \times 0,038} = 5\,947$. IV. $\frac{10 \times 439}{20 \times 0,038} = 5\,796$.

$\frac{\text{III} + \text{IV}}{2} = \frac{11\,592}{2} = \mathbf{5\,796}$ als Mittelzahl für den Nachmittag.

$\frac{5\,881 + 5\,796}{2} = \mathbf{5\,796}$ als Mittelzahl der weissen Blutkörperchen für den ganzen Tag.

Das Verhältniss der weissen Blutkörperchen zu den rothen war also in diesem Falle 5 796 : 5 708 333 d. h. wie **1 : 985.**

Es würde zu weit führen, wollte ich in allen Versuchen die Berechnung in gleicher Ausführlichkeit geben; ich muss mich vielmehr aus Raummangel auf die Ergebnisse beschränken. Es ist selbstverständlich, dass die Blutentnahmen immer zu ein und derselben Zeit stattfanden; ebenso erfolgten die Mahlzeiten immer möglichst zur selben Stunde.

I. Wirkung des Cetrarins auf die Zahl der rothen und weissen Blutkörperchen.

Protocoll 186. W. R., Stud. med., 22 Jahr alt, stark gebaut, von 68 kg Körpergewicht, nicht eben krank, aber durch angestrengtes Arbeiten erschöpft. Appetit mässig. Application von Cetrarin vom 4. VII. ab 2 Mal täglich zu 0,1 in Oblaten, 10—15 Minuten vor dem Essen. Durchschnittliche Zahl der normalen Blutkörperchen vorher für die rothen 5 936 499 und für die weissen 7 367. Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 805.

Zählung vom 4. VII. (erster Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 046 721 }
Nm. 6 135 277 } Mittelzahl des 4. VII. = 6 090 999.

Weisse.

Vm. 7 766 }
Nm. 7 833 } Mittelzahl des 4. VII. = 7 799.

Das Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 781.

Stuhlgang erfolgt wie vorher täglich einmal, träge. Keine bemerkbare Appetitvermehrung.

Zählung vom 5. VII. (zweiter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 171 110 }
Nm. 6 444 444 } Mittelzahl des 5. VII. = 6 307 777.

Weisse.

Vm. 7 883 }
Nm. 8 749 } Mittelzahl des 5. VII. = 8 316.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 758.

Steigerung für die rothen 6 Procent.
" " " weissen 13 "

Stuhl erfolgt zweimal und ist von normaler Consistenz. Noch keine bemerkbare Appetitvermehrung.

Zählung vom 6. VII. (dritter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 102 221 }
Nm. 6 564 444 } Mittelzahl des 6. VII. = 6 333 332.

Weisse.

Vm. 9 166 }
Nm. 10 149 } Mittelzahl des 6. VII. = 9 657.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 655.

Steigerung für die rothen 7 Procent.
" " " weissen 30 "

Zählung vom 7. VII. (vierter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 573 333 }
Nm. 6 573 333 } Mittelzahl des 7. VII. = 6 573 333.

Weisse.

Vm. 10 249 }
Nm. 10 846 } Mittelzahl des 7. VII. = 10 547.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 624.

Steigerung für die rothen 11 Procent.
" " " weissen 40 "

Stuhl zweimal täglich von normaler Consistenz. Appetit vortrefflich.

Zählung vom 8. VII. (fünfter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 419 999 }
Nm. 6 573 333 } Mittelzahl des 8. VII. = 6 496 666.

Weisse.

Vm. 9 106 }
Nm. 9 316 } Mittelzahl des 8. VII. = 9 211.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 606.

Steigerung für die rothen 11 Procent.
" " " weissen 26 "

Stuhl zweimal täglich normal; Appetit sehr erhöht. Jetzt wird mit der Medication ausgesetzt.

Es ist aus diesen Zahlen ersichtlich, dass bei einem fast gesunden, angestrengt thätigen Menschen nach einer Application von 0,1 Cetrarin, 2 Mal täglich in Oblaten verabreicht, die Zahl der rothen und der weissen Blutkörperchen zunimmt und zwar betrug die grösste Steigerung für die rothen 12 %, für die weissen 40 %. Der Appetit war erhöht. Stuhl 2 Mal täglich ohne Diarrhöe. Der Appetit war auch den 9. VII. und den 10. VII., also ohne neues Cetrarin, noch etwas grösser als gewöhnlich; Stuhl den 9. VII. 2 Mal, normal, den 10. VII. 1 Mal, auch noch normal.

Protocoll 187. K. S., Aufwärterin, 21 Jahr alt, sehr schwacher Körperconstruction, von 55 kg Körpergewicht. Patientin hat schon seit sehr langer Zeit keinen Appetit. Alle Schleimhäute blass.

Als Durchschnitts-Zahlen der Blutkörperchen bei fünftägigem Zählen ergeben sich für die rothen 5 055 999 und für die weissen 5 985. Das Verhältniss der weissen zu den rothen beträgt 1 : 844.

Zählung vom 28. VII. (erster Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 5 611 111
Nm. 5 615 555 } Mittelzahl des 28. VII. 5 613 333.

Weisse.

Vm. 6 600
Nm. 6 816 } Mittelzahl des 28. VII. 6 708.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 869.

Steigerung für die rothen 11 Procent.
" " " weissen 12 "

Die K. S. isst mit Vergnügen; Stuhl erfolgt zweimal und ist von normaler Consistenz.

Zählung vom 29. VII. (zweiter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 5 771 111
Nm. 5 990 555 } Mittelzahl des 29. VII. 5 880 833.

Weisse.

Vm. 6 316
Nm. 7 183 } Mittelzahl des 29. VII. 6 749.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 871.

Steigerung für die rothen 16 Procent.
" " " weissen 13 "

Stuhl zweimal, von normaler Consistenz. Appetit stark vermehrt.

Zählung vom 30. VII. (dritter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 6 046 721
Nm. 6 135 277 } Mittelzahl des 30. VII. 6 090 999.

Weisse.

Vm. 7 766
Nm. 7 833 } Mittelzahl des 30. VII. 7 799.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 781.

Steigerung für die rothen 20 Procent.
" " " weissen 30 "

Appetit stark vermehrt; Stuhl zweimal, von normaler Consistenz.

Zählung vom 31. VII. (vierter Cetrarintag).

Rothe.

Vm. 5 537 777
Nm. 5 533 333 } Mittelzahl für den 31. VII. 5 535 555.

Weisse.

Vm. 5 966 } Mittelzahl des 31. VII. 5 941.
Nm. 5 916 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 932.

Steigerung für die rothen 11 Procent.
" " " weissen 0 "

Appetit vortrefflich. Stuhl zweimal von normaler Consistenz.

Zählung vom 1. VIII. (fünfter Cetrarintag.)

Rothe.

Vm. 5 888 888 } Mittelzahl des 1. VIII. 5 983 333.
Nm. 6 077 777 }

Weisse.

Vm. 7 583 } Mittelzahl des 1. VIII. 7 669.
Nm. 7 755 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 780.

Steigerung für die rothen 18 Procent.
" " " weissen 28 "

Stuhl zweimal, von normaler Consistenz; Appetit sehr stark erhöht.

Dieses Protocoll liefert uns den Beweis, dass auch bei schwachen, chlorotischen Individuen Cetrarin, in Oblaten zweimal täglich in Dosen von 0,1 eingegeben, die Zahl der Blutkörperchen, und zwar sowohl der rothen, als auch der weissen, zu vermehren im Stande ist, und zwar war für die ersten die maximale Steigerung 19 %, für die letzten 30 %. Dazu kommt, dass der Appetit vortrefflich wurde, während er bis zu den Versuchen mit Cetrarin ganz fehlte, und dass der Stuhlgang regelmässig zweimal täglich erfolgte und von normaler Consistenz war. Dabei fühlte sich die K. S. ganz wohl.

Ich will und darf jedoch nicht verschweigen, dass die Blutkörperchenvermehrung, wenn kein Amarum weiter gereicht wurde, binnen 2—3 Tagen zurückzugehen pflegte. Der Appetit blieb aber noch lange Zeit erhöht und der Stuhlgang noch 4—6 Tage lang gut.

Ich möchte betonen, dass in meinen beiden Fällen das Cetrarin nicht als Lösung oder Pulver, sondern in Form einer Capsel gereicht wurde und also auf die Mundorgane nicht wirken konnte. Bei allen bisherigen Versuchen mit Bittermitteln konnte man die Appetitsvermehrung auf die Anregung der Speichelsecretion von der Mundschleimhaut aus schieben; bei den meinigen ist diese Erklärung nicht zulässig.

Es ist durch Kunkel und seine Schüler neuerdings betont worden, dass Mittel, welche den Blutdruck rasch und stark ändern, auch die Zahl der Blutkörperchen, wenn man nach der gewöhnlichen Methode zählt, ändern, dass diese Aenderung aber nur eine scheinbare ist, indem beim Steigen und Fallen des Blutdrucks sich die Serummenge des Blutes rasch durch Eintritt resp. Austritt in die Gewebsspalten ändert. Bei solchen Mitteln hat man also durchaus kein Recht, aus den Ergebnissen der Zählungen auf eine Vermehrung oder Verminderung der Blutkörperchen zu schliessen; es handelt sich vielmehr hier nur um eine Eindickung resp. Verdünnung des Blutes. Da aber das Cetrarin, wie ich oben (S. 81) nachgewiesen habe, auf den Blutdruck ohne Einwirkung ist, so haben wir wohl ein Recht, aus den Zählresultaten auf eine nicht nur scheinbare,

sondern wirkliche Zunahme der Blutkörperchen im Blute zu schliessen. Bei den weissen wird dies vielleicht auf einem Austritt derselben aus ihren grossen Reservoirs (Knochenmark, Lymphdrüsen) beruhen, während für die rothen eine wirkliche Vermehrung wahrscheinlich ist. Hinsichtlich der weissen habe ich also die Ergebnisse, welche Pohl von Thieren gefunden hat (vergl. S. 26) für den Menschen bestätigen können. Es fällt mir ja nicht im Entferntesten ein, mit meinen wenigen Versuchen irgend etwas beweisen zu wollen; ich möchte durch dieselben den Herren Praktikern nur zeigen, dass sich das Mittel an Menschen wirklich ohne Schaden verwenden lässt, und sie zu derartigen Versuchen an Anaemischen, Chlorotischen, Appetitlosen und Verstopften anregen. Da wir an Thieren gesehen haben, dass 1) Magen- und Darmperistaltik eintritt; dass 2) der Darmcanal hyperaemisch, ja bei grossen Dosen entzündet wird; dass 3) die für die Verdauung nach Hofmeister so nöthigen Leukocyten aus ihren Ruhestätten hervorgelockt werden; dass 4) die rothen Blutkörperchen sich vermehren; dass 5) das Nervensystem angeregt wird, scheint mir eine Behandlung der genannten Krankheiten mit Cetrarin pharmakotherapeutisch nicht nur zulässig, sondern geradezu empfehlenswerth. Bei Patienten, welche auf eine angenehme Form des Mittels Werth legen, würde man sehr bequem das Mittel in irgend einem relativ indifferenten alkoholischen Vehikel, z. B. als Cetrarinschnaps, reichen können. Beweisender sind aber natürlich die Fälle, wo man ohne den Alkohol zum Ziele kommt.

II. Wirkung des Exostemmins auf die Zahl der Blutkörperchen.

Protocoll 188. Dieselbe Versuchsperson wie in Versuch 186. Die Blutkörperchen ergeben vor der Einnahme des Mittels normale Zahlen: für die rothen 5 936 499, für die weissen 7 367. Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1:805. Das Exostemmin wurde 2 Mal täglich in Oblaten zu 0,05 eingenommen.

Zählung vom 24. IV. (erster Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 6 302 222
Nm. 6 622 222 } Mittelzahl des 24. IX. 6 462 222.

Weisse.

Vm. 8 983
Nm. 10 450 } Mittelzahl des 24. IX. 9 716.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1:685.

Steigerung für die rothen ca. 9 Procent.
" " " weissen " 32 "

Stuhl einmal, normal; Appetit normal.

Zählung vom 25. IX. (zweiter Exostemmintag.)

Rothe.

Vm. 6 286 456
Nm. 6 412 134 } Mittelzahl des 25. IX. 6 349 295.

Weisse.

Vm. 8 864
Nm. 9 268 } Mittelzahl des 25. IX. 9 066.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1:696.

Steigerung für die rothen 7 Procent.
" " " weissen 23 "

Appetit deutlich vermehrt; Stuhl zweimal, normal. Es tritt jedoch leichter Kopfschwindel auf.

Zählung vom 26. IX. (dritter Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 6 280 456 }
Nm. 6 432 816 } Mittelzahl des 26. IX. 6 356 636.

Weisse.

Vm. 7 986 }
Nm. 8 646 } Mittelzahl des 26. IX. 8 316.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 761.

Steigerung für die rothen ca. 6 Procent.
„ „ „ weissen „ 13 „

Appetit erhöht; Stuhl zweimal etwas dünner als normal; Kopfschwindel ziemlich stark; auch Magenbeschwerden trotz des guten Appetites.

Zählung vom 27. IX. (vierter Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 6 416 832 }
Nm. 6 614 926 } Mittelzahl des 27. IX. 6 515 879.

Weisse.

Vm. 8 192 }
Nm. 9 634 } Mittelzahl des 27. IX. 8 913.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 731.

Steigerung für die rothen ca. 9 Procent.
„ „ „ weissen „ 21 „

Appetit noch vermehrt, Stuhl zweimal, dünn; Kopfschwindel und Magenbeschwerden.

Zählung vom 28. IX. (fünfter Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 6 319 834 }
Nm. 6 296 316 } Mittelzahl des 28. IX. 6 308 075.

Weisse.

Vm. 8 316 }
Nm. 8 592 } Mittelzahl des 28. IX. 8 454.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 746.

Steigerung für die rothen ca. 7 Procent.
„ „ „ weissen „ 14 „

Stuhl zweimal, von dünner Consistenz; Appetit noch immer vermehrt; starke Magenbeschwerden und Kopfschwindel.

Wir sehen also, dass schon nach kleinen Dosen von Exostemmin, wie 0,05, zweimal täglich in Oblaten verabreicht, die weissen Blutkörperchen im Blute sich vermehren und zwar um 23—36 %; ebenso nehmen auch die rothen an Zahl zu, wenn auch in viel geringerem Grade, d. h. nur um 9 %. Aber es macht sich bei diesem Mittel Kopfschwindel, Magenbeschwerden und allgemeines Unwohlsein geltend, was beim Cetrarin nicht der Fall war.

Protocoll 189. Fräulein E. S., 19 Jahr alt, von 53 kg Körpergewicht. Ganz gesund. Normale Zahlen: Rothe 5 556 333; Weisse 7 213. Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 766. Application des Exostemmins wie im vorhergehenden Falle, d. h. in Dosen von zweimal täglich 0,05 in Kapseln.

Zählung vom 24. IX. (erster Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 5 708 888 }
Nm. 5 686 666 } Mittelzahl des 24. IX. 5 697 777.

Weisse.

Vm. 8 416 }
Nm. 9 433 } Mittelzahl des 24. IX. 8 924.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 639.

Steigerung für die rothen 2 Procent.
" " " weissen 23 "

Keine Vermehrung des Appetits ist wahrzunehmen; Stuhl einmal, ganz normal; ziemlich starker Kopfschwindel und Magenbeschwerden.

Zählung vom 25. IX. (zweiter Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 5 857 777 }
Nm. 6 318 888 } Mittelzahl des 25. IX. 6 088 333.

Weisse.

Vm. 7 516 }
Nm. 7 349 } Mittelzahl des 25. IX. 7 432.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 819.

Steigerung für die rothen 10 Procent.
" " " weissen 3 "

Stuhl zweimal, normal; Appetit vermehrt; doch sind die trotz der Appetitvermehrung bestehenden Magenbeschwerden und der Kopfschwindel sehr lästig.

Zählung vom 26. IX. (dritter Exostemmintag).

Rothe.

Vm. 6 279 999 }
Nm. 6 193 333 } Mittelzahl des 26. IX. 6 236 666.

Weisse.

Vm. 7 516 }
Nm. 9 166 } Mittelzahl des 26. IX. 8 341.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 747.

Steigerung für die rothen 14 Procent.
" " " weissen 15 "

Stuhl zweimal, dünn; Appetit vermehrt. Doch sind die Magenbeschwerden und der Kopfschwindel so lästig, dass der Versuch nicht weiter fortgesetzt werden konnte. Noch 3 Tage nach Abbruch des Versuches fühlte sich Patientin unwohl, obwohl Appetit vorhanden war. Der Stuhl war Anfangs dünn; dann zweimal täglich von normaler Consistenz; erst am 6. Tage waren alle Wirkungen vorüber.

Wir sehen also, dass auch das Exostemmin die Zahl der rothen und namentlich der weissen Blutkörperchen vermehrt, trotzdem es unangenehme Allgemeinwirkungen hervorruft. Namentlich scheinen weibliche Individuen das Exostemmin weniger ertragen zu können, als männliche. Irgend eine therapeutische Bedeutung dürfte das Exostemmin dieser unangenehmen Nebenwirkungen wegen wohl nie bekommen.

III. Wirkung des Absinthins auf die Zahl der Blutkörperchen.

Protocoll 190. Als Versuchsmensch dient die Person von Protocoll 186. Vor der Darreichung des Mittels waren die Blutkörperchen normal, d. h. die Zahl der rothen betrug 5 936 499 und die der weissen 7 367. Das Verhältniss der weissen zu den rothen war wie 1 : 805. Das Absinthin wurde zweimal täglich in Oblaten in Dosen von 0,1 verabfolgt.

Zählung vom 20. VII. (erster Absinthintag).

Rothe.

Vm. 5 853 333 }
Nm. 6 057 555 } Mittelzahl des 20. VII. 5 955 444.

Weisse.

Vm. 7 400 }
Nm. 8 749 } Mittelzahl des 20. VII. 8 074.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 737.

Steigerung für die rothen 0 Procent.
" " " weissen 5 "

Appotit wie gewöhnlich. Stuhl 2 Mal, normal.

Zählung vom 21. VII. (zweiter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 444 444 }
Nm. 6 573 333 } Mittelzahl des 21. VII. 6 508 888.

Weisse.

Vm. 9 833 }
Nm. 9 183 } Mittelzahl des 21. VII. 9 508.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 683.

Steigerung für die rothen 6 Procent.
" " " weissen 12 "

Appetit vermehrt; Stuhl zweimal, normal.

Zählung vom 22. VII. (dritter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 595 555 }
Nm. 6 951 111 } Mittelzahl des 22. VII. 6 773 333.

Weisse.

Vm. 10 399 }
Nm. 10 266 } Mittelzahl des 22. VII. 10 333.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 655.

Steigerung für die rothen 14 Procent.
" " " weissen 32 "

Appetit sehr erhöht. Stuhl zweimal, normal.

Zählung vom 23. VII. (vierter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 7 235 555 }
Nm. 7 555 555 } Mittelzahl des 23. VII. 7 395 555.

Weisse.

Vm. 11 049 }
Nm. 11 733 } Mittelzahl des 23. VII. 11 391.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 648.

Steigerung für die rothen 24 Procent.
" " " weissen 54 "

Appetit sehr erhöht. Stuhl zweimal, normal.

Zählung vom 24. VII. (fünfter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 7 146 666 }
Nm. 7 329 999 } Mittelzahl des 24. VII. 7 238 333.

Weisse.

Vm. 11 099 }
Nm. 10 566 } Mittelzahl des 24. VII. 10 832.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 668.

Steigerung für die rothen 23 Procent.
" " " weissen 47 "

Protocoll 191. E. L., 21 Jahr alt, von 66 kg Körpergewicht. Alle Schleimhäute blass; Appetit fehlt. Die Blutkörperchen ergeben normale Zahlen, d. h. für die rothen 5 557 444 und für die weissen 7 249. Das Verhältniss der weissen zu den rothen ist wie 1 : 766. Die Application des Absinthins erfolgt wie vorhin.

Zählung vom 29. VII. (erster Absinthintag).

Rothe.

Vm. 5 708 888 }
Nm. 5 686 666 } Mittelzahl des 29. VII. 5 697 777.

Weisse.

Vm. 8 416 } Mittelzahl des 29. VII. 8 924.
Nm. 9 433 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 638.

Steigerung für die rothen 2 Procent.
" " " weissen 23 "

Appetit gesteigert; Stuhl zweimal, normal.

Zählung vom 30. VII. (zweiter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 279 999 } Mittelzahl des 30. VII. 6 236 666.
Nm. 6 193 333 }

Weisse.

Vm. 7 516 } Mittelzahl des 30. VII. 8 341.
Nm. 9 166 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 740.

Steigerung für die rothen ca. 12 Procent.
" " " weissen " 15 · "

Stuhl zweimal, normal; Appetit sehr vermehrt.

Zählung vom 31. VII. (dritter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 704 444 } Mittelzahl des 31. VII. 6 765 555.
Nm. 6 826 666 }

Weisse.

Vm. 7 400 } Mittelzahl des 31. VII. 7 825.
Nm. 8 250 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 864.

Steigerung für die rothen ca. 22 Procent.
" " " weissen " 8 "

Appetit sehr erhöht. Stuhl von normaler Consistenz, zweimal täglich.

Zählung vom 1. VIII. (vierter Absinthintag).

Rothe

Vm. 6 444 444 } Mittelzahl des 1. VIII. 6 508 888.
Nm. 6 573 333 }

Weisse.

Vm. 9 183 } Mittelzahl des 1. VIII. 9 508.
Nm. 9 833 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 684.

Steigerung für die rothen ca. 17 Procent.
" " " weissen " 31 "

Appetit stark vermehrt; Stuhl zweimal täglich.

Zählung vom 2. VIII. (fünfter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 5 857 777 } Mittelzahl des 2. VIII. 6 088 333.
Nm. 6 318 888 }

Weisse.

Vm. 7 516 } Mittelzahl des 2. VIII. 7 432.
Nm. 7 349 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 819.

Steigerung für die rothen 10 Procent.
" " " weissen 2 "

Appetit noch immer sehr stark vermehrt; Stuhl zweimal, normal.

Protocoll 192. P. O., Stud. med., 24 Jahr alt, von 64 kg Körpergewicht. Appetit fehlt ganz und gar; Stuhl unregelmässig und hart. Alle Schleimhäute von stark blasser Farbe. Zunge stark belegt. Die Zählung vor der Einnahme des Mittels

ergiebt jedoch normale Zahlen, d. h. für die rothen 5 671 111 und für die weissen 8 053. Das Verhältniss der weissen zu den rothen ist wie 1 : 709. Die Application des Absinthins erfolgt wie vorhin, d. h. zweimal täglich in Capseln à 0,1 vor dem Essen. Die erste weitere Zählung erfolgt am vierten Tage der Darreichung.

Zählung vom 10. VIII. (vierter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 7 148 888 }
Nm. 6 313 333 } Mittelzahl des 10. VIII. 6 731 111.

Weisse.

Vm. 10 083 }
Nm. 7 683 } Mittelzahl des 10. VIII. 8 855.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 760.

Steigerung für die rothen 19 Procent.
" " " weissen 9 "

Stuhl von normaler Consistenz, einmal täglich; Appetit ziemlich gut.

Zählung vom 11. VIII. (fünfter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 541 666 }
Nm. 7 168 888 } Mittelzahl des 11. VIII. 6 855 277.

Weisse.

Vm. 7 999 }
Nm. 11 600 } Mittelzahl des 11. VIII. 9 799.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 700.

Steigerung für die rothen 20 Procent.
" " " weissen 21 "

Appetit gut. Stuhl von fast normaler Consistenz, einmal täglich.

Zählung vom 12. VIII. (sechster Absinthintag).

Rothe.

Vm. 7 409 999 }
Nm. 6 502 222 } Mittelzahl des 12. VIII. 6 956 111.

Weisse.

Vm. 9 983 }
Nm. 7 533 } Mittelzahl des 12. VIII. 8 758.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 794.

Steigerung für die rothen ca. 22 Procent.
" " " weissen " 29 "

Kein Stuhl; Appetit gut, so dass der P. O. sogar Fleisch mit Vergnügen isst, was bisher nicht der Fall war.

Am 13. VIII. Stuhl hart; Appetit gut.
" 14. " Stuhl fast normal; Appetit gut.
" 15. " Stuhl nicht gewesen. Appetit gut.

Zählung vom 16. VIII. (zehnter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 7 248 888 }
Nm. 7 506 666 } Mittelzahl des 16. VIII. 7 377 777.

Weisse.

Vm. 10 316 }
Nm. 11 499 } Mittelzahl des 16. VIII. 10 907.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 676.

Steigerung für die rothen 30 Procent.
" " " weissen 35 "

Stuhl fast normal, einmal; Appetit gut; die Zunge wird reiner.

Zählung vom 17. VIII. (elfter Absinthintag).

Rothe.

Vm. 6 733 333 }
Nm. 6 677 777 } Mittelzahl des 17. VIII. 6 705 555.

Weisse.

Vm. 9 350 }
Nm. 9 449 } Mittelzahl des 17. VIII. 9 399.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1:813.

Steigerung für die rothen 18 Procent.
„ „ „ weissen 16 „

Appetit vortrefflich; die Zunge fast ganz rein; Stuhl einmal, ganz normal.

Wir können aus diesen Protocollen mit einiger Sicherheit ersehen, dass nach Eingabe von Absinthin die Zahl der Blutkörperchen, und zwar sowohl die der rothen als auch der weissen, bei gesunden Menschen, bei Chlorotischen und bei an chronischem Magencatarrh leidenden Personen erheblich vermehrt, dass der Appetit gesteigert und der Stuhl geregelt wird. Störende Nebenerscheinungen wurden nicht wahrgenommen.

Bei dem grossen Interesse, welches man namentlich in Frankreich den Absinthpräparaten entgegenbringt, schien es mir von Werth, mit dem Absinthin auch einen Versuch an dem schon mehrfach erwähnten Gallenfistelhunde anzustellen, namentlich da sich beim Cetrarin und Exostemmin ein deutlicher Einfluss auf die Gallensecretion desselben nicht hatte constatiren lassen. Ich schiebe das darauf bezügliche Protocoll hier ein, obwohl es streng genommen natürlich nicht hierher gehört.

Protocoll 193. Der S. 88 und S. 115 erwähnte Hund mit chronischer Gallenfistel, dessen Normalzahlen für Gallenmenge, Gallenfarbstoff und Gallensäuren sich seit dem Juni 1889 nicht wesentlich geändert hatten, erhält am 30. XI. desselben Jahres 0,5 Absinthin per os als Emulsion früh 8 h. und sodann seine tägliche Nahrung, die er mit Appetit verzehrt.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallensäuren
8 h. — 10 h.	20	13,02	6,51	
10 „ — 12 „	17	10,77	6,33	
12 „ — 2 „	17	11,19	6,58	
2 „ — 4 „	16	11,03	6,89	
4 „ — 6 „	18	10,71	5,95	
6 „ — 8 „	23	15,56	6,76	
In 12 Std.	111	72,28	6,51	2,77

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallensäuren
8 h. — 12 h.	31	21,44	6,91	
12 „ — 4 „	28	16,86	6,02	
4 „ — 8 „	33	23,85	7,22	
In 12 Std.	92	62,15	6,75	2,64

Das Thier erhält weiter am 2. XII. 1,0 Absinthin als Emulsion 7 h. 30 m. Morgens per os eingeführt. 8 h. frisst der Hund ganz gerne seine Portion Milch, Weissbrod und Fleisch auf. Stuhl normal.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in ‰₀	Gallen-säuren
8 h.—10 h.	11	5,05	4,59	
10 „ —12 „	9	5,87	6,53	
12 „ — 2 „	11	7,82	7,10	
2 „ — 4 „	6	4,07	6,78	
4 „ — 6 „	7	4,94	7,06	
6 „ — 8 „	7	4,76	6,80	
In 12 Std.	51	32,51	6,37	2,29

Abends hatte der Hund keinen Stuhl. Seine Abendration frisst er sehr gern.

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in ‰₀	Gallen-säuren
8 h.—12 h.	14	9,45	6,75	
12 „ — 4 „	21	15,17	7,22	
4 „ — 8 „	28	20,92	7,47	
In 12 Std.	63	45,54	7,22	1,84

Das Thier erhält weiter am 4. XII. nochmals 1,0 Absinthin in Emulsion per os 7 h. 30 m. eingeführt. 8 h. frisst es sein Futter gerne auf. Kein Stuhl.

Tag.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in ‰₀	Gallen-säuren
8 h. — 10 h.	15	7,70	5,13	
10 „ — 12 „	9	6,38	7,08	
12 „ — 2 „	10	7,95	7,95	
2 „ — 4 „	13	9,28	7,12	
4 „ — 6 „	5	3,29	6,58	
6 „ — 8 „	17	10,68	6,28	
In 12 Std.	69	45,28	6,56	2,91

Stuhl normal; Appetit gut.

Nacht.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in ‰₀	Gallen-säuren
8 h.—12 h.	38	24,00	6,31	
12 „ — 4 „	30	18,65	6,21	
4 „ — 8 „	42	24,20	5,76	
In 12 Std.	110	66,85	6.07	0,71

Das Thier erhält zum letzten Male am 7. XII. 0,5 Absinthin in Emulsion 7 h. 30 m. früh per os eingeführt. 8 h. frisst der Hund seine Milch, Weissbrod und Fleisch mit Begierde auf. Stuhl normal.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoffmenge in mg	Farbstoff in $^0/_{000}$	Gallensäuren
8 h. — 10 h.	20	9,78	4,74	
10 „ — 12 „	21	9,19	4,38	
12 „ — 2 „	18	10,62	6,06	
2 „ — 4 „	18	7,31	4,06	
4 „ — 6 „	18	13,15	7,30	
6 „ — 8 „	18	15,28	8,49	
In 12 Std.	113	65,33	5,78	2,82

Dieser Versuch zeigt, dass am chronischen Gallenfistelhund sich ebensowenig nach Eingabe von Absinthin eine Steigerung der Gallenbildung nachweisen lässt, als dies bei den Versuchen mit Cetrarin und Exostemmin der Fall war; eher lässt sich eine Verminderung wenigstens aus dem Versuch vom 2. XII. schliessen.

IV. Wirkung des Quassiins auf die Zahl der Blutkörperchen.

Protocoll 194. Die Versuchsperson ist dieselbe wie in Protocoll 184. Die Zählungen ergeben vor der Darreichung des Mittels normale Verhältnisse, nämlich für rothe Blutkörperchen die Zahl 5 936 499 und für weisse 7367. Das Verhältniss der weissen zu den rothen ist wie 1 : 805. Die Darreichung des chemisch reinen Quassiins geschieht zweimal täglich vor dem Essen in Oblaten in Dosen von 0,1.

Zählung vom 12. VII. (erster Quassiintag).

Rothe.

Vm. 5 997 777
Nm. 5 577 777 } Mittelzahl des 12. VII. 5 787 777.

Weisse.

Vm. 7 016
Nm. 7 016 } Mittelzahl des 12. VII. 7 016.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 795.

Keine Steigerung ist wahrzunehmen.

Der Stuhl erfolgte einmal. Appetit wie gewöhnlich.

Zählung vom 13. VII. (zweiter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 6 473 333
Nm. 6 704 444 } Mittelzahl des 13. VII. 6 588 888.

Weisse.

Vm. 7 516
Nm. 9 166 } Mittelzahl des 13. VII. 8 341.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 789.

Steigerung für die rothen 11 Procent.
„ „ „ weissen 13 „

Stuhl zweimal, normal; Appetit vermehrt.

Zählung vom 14. VII. (dritter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 6 826 666
Nm. 7 093 333 } Mittelzahl des 14. VII. 6 959 999.

Weisse.

Vm. 9 866
Nm. 10 332 } Mittelzahl des 14. VII. 10 099.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 689.

Steigerung für die rothen 17 Procent.

" " " weissen 37 "

Stuhl 2 Mal, normal; Appetit vermehrt.

Zählung vom 15. VII. (vierter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 8 320 000
Nm. 7 715 555 } Mittelzahl des 15. VII. 8 017 777.

Weisse.

Vm. 10 124
Nm. 10 216 } Mittelzahl des 15. VII. 10 170.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 788.

Steigerung für die rothen 35 Procent.

" " " weissen 38 "

Stuhl zweimal, von normaler Consistenz; Appetit noch mehr vermehrt.

Zählung vom 16. VII. (fünfter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 7 043 333
Nm. 8 066 666 } Mittelzahl des 16. VII. 7 554 999.

Weisse.

Vm. 12 049
Nm. 12 749 } Mittelzahl des 16. VII. 12 374.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 610.

Steigerung für die rothen 27 Procent.

" " " weissen 68 "

Stuhl zweimal, etwas dünnflüssig; Appetit immer stark.

Protocoll 195. K. S., 21 Jahr alt, von etwa 56 kg Körpergewicht. Alle Schleimhäute sehr blass; Appetit fehlt. Trotzdem ergeben sich bei der Zählung ziemlich normale Zahlen, nämlich für die rothen 5 055 999 und für die weissen 5 985. Das Verhältniss der weissen zu den rothen ist wie 1 : 844. Die Darreichung des Quassiins ist dieselbe wie vorhin.

Zählung vom 6. VIII. (erster Quassiintag).

Rothe.

Vm. 5 504 444
Nm. 5 583 333 } Mittelzahl des 6. VIII. 5 543 888.

Weisse.

Vm. 6 549
Nm. 7 350 } Mittelzahl des 6. VIII. 6 949.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 740.

Steigerung für die rothen 9 Procent.

" " " weissen 16 "

Stuhl einmal, normal; Appetit befriedigend.

Zählung vom 7. VIII. (zweiter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 6 593 333
Nm. 6 768 888 } Mittelzahl des 7. VIII. 6 681 111.

Weisse.

Vm. 7 416
Nm. 7 750 } Mittelzahl des 7. VIII. 7 583.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 881.

Steigerung für die rothen 32 Procent.

" " " weissen 26 "

Appetit vorhanden; Stuhl zweimal, normal; es besteht Magendruck und leichter Schwindel.

Zählung vom 8. VIII. (dritter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 6 222 222 }
Nm. 6 560 000 } Mittelzahl des 8. VIII. 6 391 111.

Weisse.

Vm. 7 599 }
Nm. 9 750 } Mittelzahl des 8. VIII. 8 674.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 759.

Steigerung für die rothen 26 Procent.
" " " weissen 45 "

Appetit stark; Stuhl zweimal, dünn. Magendruck und Kopfschwindel dauern an.

Zählung vom 9. VIII. (vierter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 6 228 888 }
Nm. 6 448 888 } Mittelzahl des 9. VIII. 6 388 888.

Weisse.

Vm. 8 283 }
Nm. 7 933 } Mittelzahl des 9. VIII. 8 108.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 788.

Steigerung für die rothen 26 Procent.
" " " weissen 35 "

Appetit sehr stark; Stuhl zweimal, dünnflüssig; Magendruck und Kopfschwindel noch immer vorhanden.

Zählung vom 10. VIII. (fünfter Quassiintag).

Rothe.

Vm. 5 748 888 }
Nm. 6 595 555 } Mittelzahl des 10. VIII. 6 172 222.

Weisse.

Vm. 7 283 }
Nm. 8 499 } Mittelzahl des 10. VIII. 7 891.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 782.

Steigerung für die rothen 22 Procent.
" " " weissen 33 "

Stuhl zweimal, dünnflüssiger als gewöhnlich; Appetit erheblich vermehrt; trotzdem besteht Magendruck und Kopfschwindel.

Nach dem jetzt erfolgten Aussetzen des Quassiins litt die betreffende K. S. noch 2 Tage an Magendruck und Schwindel. Vom dritten Tage ab hatte sie wieder normalen Stuhl, zunächst zweimal dann einmal täglich. Der Appetit war noch 2 Wochen lang erheblich vermehrt.

Wir sehen also, dass auch Quassiin im Stande ist, die Zahl der rothen und weissen Blutkörperchen im menschlichen Organismus zu vermehren, obwohl es wie das Exostemmin bei schwächlichen Individuen Magendruck und Kopfschwindel verursacht.

V. Wirkung des Columbins auf die Zahl der Blutkörperchen.

Protocoll 196. C. D., Schauspieler, 32 Jahr alt, von 56 kg Körpergewicht, leidet seit 12 Jahren an chronischer Verstopfung, Magendruck, Kopfschwindel. Der Appetit ist aber dabei gut. Die Blutuntersuchung ergiebt normale Zahlen, d. h. für die rothen Blutkörperchen 5 640 110 und für die weissen 7 561. Das Verhältniss der weissen zu den rothen ist 1 : 745. Die Darreichung von Columbin erfolgt zweimal täglich in Oblaten à 0,1 vom 22. VII. ab.

Zählung vom 24. VII. (dritter Columbintag).

Rothe.

Vm. 6 508 888
Nm. 6 704 444 } Mittelzahl des 24. VII. 6 606 666.

Weisse.

Vm. 8 899
Nm. 8 749 } Mittelzahl des 24. VII. 8 824.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 748.

Steigerung für die rothen 17 Procent.
" " " weissen 16 "

Appetit vortrefflich; Stuhl einmal, hart.

Zählung vom 25. VII. (vierter Columbintag).

Rothe.

Vm. 6 848 838
Nm. 6 711 111 } Mittelzahl des 25. VII. 6 779 999.

Weisse.

Vm. 8 183
Nm. 9 083 } Mittelzahl des 25. VII. 8 633.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 785.

Steigerung für die rothen 22 Procent.
" " " weissen 14 "

Appetit wie immer; Stuhl einmal, normal.

Zählung vom 26. VII. (fünfter Columbintag).

Rothe.

Vm. 7 053 333
Nm. 7 028 888 } Mittelzahl des 26. VII. 7 041 111.

Weisse.

Vm. 8 250
Nm. 8 816 } Mittelzahl des 26. VII. 8 533.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 825.

Steigerung für die rothen 25 Procent.
" " " weissen 13 "

Appetit und Stuhl wie gestern.

Zählung vom 27. VII. (sechster Columbintag).

Rothe.

Vm. 6 488 888
Nm. 6 533 333 } Mittelzahl des 27. VII. 6 511 111.

Weisse.

Vm. 9 500
Nm. 10 683 } Mittelzahl des 27. VII. 10 091.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 861.

Steigerung für die rothen 15 Procent.
" " " weissen 33 "

Appetit und Stuhl wie gestern.

Zählung vom 28. VII. (siebenter Columbintag).

Rothe.

Vm. 6 452 222
Nm. 6 636 666 } Mittelzahl des 28. VII. 6 544 444.

Weisse.

Vm. 7 833
Nm. 8 566 } Mittelzahl des 28. VII. 8 199.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 865.

Steigerung für die rothen 16 Procent.
" " " weissen 8 "

In Appetit, Stuhl und Allgemeinbefinden keine Aenderung.

Wir sehen also, dass das Columbin im Stande ist, die Zahl der Blutkörperchen zu vermehren und den Stuhlgang zu regeln.

Ich wollte mich jetzt überzeugen, ob etwa schon kleinere Dosen wirksam sind. Deshalb gab ich dem C. D. nach dreitägiger Pause täglich zweimal Columbin in Dosen von 0,05 in Oblaten ein.

Zählung vom 1. VIII. (erster Tag der zweiten Reihe).

Rothe.

Vm. 5 811 111 }
Nm. 5 684 444 } Mittelzahl des 1. VIII. 6 247 777.

Weisse.

Vm. 7 966 }
Nm. 7 699 } Mittelzahl des 1. VIII. 7 833.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 797.

Steigerung für die rothen 10 Proc. } gegen die Normalzahlen der
" " " weissen 4 " } vorigen Reihe.

Appetit normal; Stuhl einmal, hart.

Zählung vom 2. VIII. (zweiter Tag der zweiten Reihe).

Rothe.

Vm. 6 482 222 }
Nm. 6 888 888 } Mittelzahl des 2. VIII. 6 685 555.

Weisse.

Vm. 9 866 }
Nm. 10 466 } Mittelzahl des 2. VIII. 10 166.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 657.

Steigerung für die rothen 18 Procent.
" " " weissen 35 "

Appetit gut; Stuhl einmal, normal.

Zählung vom 3. VIII. (dritter Tag der zweiten Reihe).

Rothe.

Vm. 6 595 555 }
Nm. 6 951 111 } Mittelzahl des 3. VIII. 6 773 333.

Weisse.

Vm. 10 399 }
Nm. 10 266 } Mittelzahl des 3. VIII. 10 333.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 655.

Steigerung für die rothen 20 Procent.
" " " weissen 36 "

Appetit gut; Stuhl einmal, normal.

Zählung vom 4. VIII. (vierter Tag der zweiten Reihe).

Rothe.

Vm. 5 604 444 }
Nm. 6 502 222 } Mittelzahl des 4. VIII. 6 053 333.

Weisse.

Vm. 7 488 }
Nm. 8 500 } Mittelzahl des 4. VIII. 7 999.

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 756.

Steigerung für die rothen 7 Procent.
" " " weissen 6 "

Appetit gut; Stuhl einmal, normal.

Zählung vom 5. VIII. (fünfter Tag der zweiten Reihe).

Rothe.

Vm. 6 102 221 }
Nm. 6 564 444 } Mittelzahl des 5. VIII. 6 333 333.

Weisse.

Vm. 9 166 } Mittelzahl des 5. VIII. 9 657.
Nm. 10 149 }

Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1 : 655.

Steigerung für die rothen 13 Procent.

" " " weissen 27 "

Appetit gut. Stuhl einmal, normal.

Nachdem die Application von Columbin an diesem Tage aufgehört, hatte Herr C. D. noch 2 Tage normalen Stuhl; sodann kam es bei ihm wieder zur Verstopfung.

Wir sehen also, dass auch Columbin in Bezug auf die Beeinflussung der Zahl der rothen und weissen Blutkörperchen mit dem Cetrarin, Exostemmin, Absinthin und Quassiin übereinstimmt: alle diese Stoffe vermehren bei geeigneten Patienten, ja selbst bei normalen Individuen die Zahl der Leukocyten und Erythrocyten im Blute, machen Appetit und regeln den Stuhlgang, ohne dass sie indessen alle in gleichem Grade für die Praxis am Krankenbett brauchbar sind, indem namentlich das Exostemmin unangenehme Nebenwirkungen entfaltet.

D. Vergleichende Geschmacksversuche über Bitterstoffe.

Zum Schlusse meiner Arbeit möge es mir gestattet sein, eine Tabelle anzuführen, die ich nach zahlreichen Versuchen zusammengestellt habe.

Es ist im Eingange meiner Arbeit erwähnt worden, dass immer diejenigen Pflanzen mit Vorliebe als Arzneien verwendet worden sind, welche bitter schmecken. Es ist also die „Bitterkeit" das Kriterium der Wirksamkeit für den Naturmenschen gewesen. Nun fehlt aber bisher eine Tabelle, die in Zahlen nachweist, bei welcher Verdünnung die einzelnen hierher gehörigen Stoffe noch eben bitter schmecken. Es wurden daher von mir selbst Versuche in der Weise ausgeführt, dass ich die in geeigneter Weise gelösten betreffenden Stoffe so lange mit Wasser verdünnte, als die Lösung noch bitter schmeckte. Es controllirten mit mir zusammen die Herren Doctoren Woroschilsky, Pallop, Schweder, der Diener des Instituts und zum Schlusse Professor Kobert selbst. Ich hoffe auf solche Weise bei meinen Untersuchungen einigermaassen Sicherheit erlangt zu haben, was bei Controlle durch nur einen Menschen nicht zu erreichen ist.

Es stellte sich heraus als äusserste Grenze der Bitterkeit

bei	Brucin	eine	Verdünnung	von	1 : 220 000
"	Pikrinsäure	"	"	"	1 : 180 000
"	Strychnin	"	"	"	1 : 130 000
"	Pikropodophyllin	"	"	"	1 : 120 000
"	Bryonidin	"	"	"	1 : 100 000
"	Pikrotoxin	"	"	"	1 : 80 000
"	Absinthin	"	"	"	1 : 70 000
"	Quassiin	"	"	"	1 : 60 000
"	Columbin	"	"	"	1 : 60 000
"	Cetrarin	"	"	"	1 : 50 000
"	Narcotin	"	"	"	1 : 50 000

bei Exostemmin	eine Verdünnung von	1 : 40 000
„ Salzsaurem Chinin	„ „ „	1 : 30 000
„ Basischem schwefelsaurem Chinin	„ „ „	1 : 30 000
„ Condurango-Harz	„ „ „	1 : 30 000
„ Parthenicin	„ „ „	1 : 20 000
„ Condurangin	„ „ „	1 : 20 000
„ Glycocholsaurem Natron	„ „ „	1 : 20 000
„ Taurocholsaurem „	„ „ „	1 : 20 000
„ Cinchonin „	„ „ „	1 : 20 000
„ Salzsaurem Morphin	„ „ „	1 : 10 000
„ Bryonin	„ „ „	1 : 10 000
„ Atropinsulfat	„ „ „	1 : 10 000
„ Trimethylphenol	„ „ „	1 : 10 000
„ Salzsaurem Codeïn	„ „ „	1 : 10 000
„ Cholalsaurem Natron	„ „ „	1 : 10 000
„ Chenocholsaurem „	„ „ „	1 : 10 000
„ Chinidin „	„ „ „	1 : 10 000
„ Delphinoidin „	„ „ „	1 : 10 000
„ Delphisin „	„ „ „	1 : 10 000

Es ist aus dieser Tabelle ersichtlich, dass man nicht etwa behaupten darf, die Intensität der Wirkung bitterschmeckender Stoffe sei dem Grade der Bitterkeit proportional. So ist ja bekannt, dass das Strychnin ein viel intensiver wirkendes Gift ist als das Brucin, und doch verliert das letzte erst bei 220 000 facher Verdünnung seine Bitterkeit, während das Strychnin schon bei 1 : 130 000 nicht mehr bitter schmeckt. Weiter soll nach Roux das Absinthin fast gar nicht giftig wirken, obwohl es noch bei einer Verdünnung von 1 : 70 000 bitter schmeckt.

Schluss.

Ich habe mich bemüht, im historischen Theile meiner Arbeit darzuthun, dass die Bittermittel Jahrtausende hindurch in der Volksmedicin eine grosse Rolle gespielt haben, während es der wissenschaftlichen Medicin bisher noch nicht gelungen ist, für dies hohe Ansehen eine ausreichende pharmakologische Erklärung zu geben. Zwar hat es, wie wir sahen, an experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiete keineswegs gefehlt, aber sie haben sich so wenig allgemeine Anerkennung zu verschaffen gewusst, dass noch einige der neuesten Autoren in der Therapie sämmtliche Amara abgeschafft wissen wollen. Ich glaube aus meinen möglichst ohne Voreingenommenheit angestellten Versuchen schliessen zu dürfen, dass die Theoretiker allen Grund haben, endlich die vornehme Verachtung dieser Mittel aufzugeben, und sich der umgekehrten Meinung, welche namentlich unter den Praktikern in Frankreich jetzt Vertreter findet, anzuschliessen, nämlich, dass diese Mittel eine recht häufige Anwendung von Seiten der Aerzte verdienen. Stomachica werden fortwährend vom Publicum verlangt; dass das vielgepriesene Orexin von Penzoldt nicht alle Ansprüche erfüllt, scheint mir durch G. Müller und durch Martius [1]) bewiesen. Versuchen wir jetzt

1) Therap. Monatshefte 4, 1890, p. 287 u. 307.

einmal reine Bitterstoffe an seine Stelle zu setzen, namentlich das von mir ja ziemlich eingehend geprüfte Cetrarin, welches E. Merck auf Veranlassung Prof. Kobert's zu diesem Behufe in recht schöner Form in den Handel bringt. Den bittern Extracten der Vorzeit noch länger das Wort zu reden, scheint mir nicht richtig, da sie neben den eigentlichen Bitterstoffen zu viele störende Bestandtheile enthalten. Die Form der bittern Schnäpse wird sich auch ohne Zuthun der Aerzte noch jahrtausendelang halten, erlaubt aber keine klare Beurtheilung der Wirkung, da der Alkohol ja bedeutend mitwirkt. Dass diese bittern Schnäpse in geringem Maasse mit richtiger Indication angewandt, äusserst segensreich wirken, will ich am allerwenigsten in Abrede stellen.

Wenn die Bitterstoffe wahre Stomachica sind, so werden sie natürlich bei appetitlosen, heruntergekommenen Individuen „tonisch“ und daher in letzter Instanz auch blutdruckerhöhend wirken. Die Meinung jedoch, dass man die Blutdruckerhöhung binnen weniger Minuten am Thier mit Hülfe des Manometers werde nachweisen können, glaube ich genügend widerlegt zu haben, wenigstens was Cetrarin und Exostemmin anlangt. Ebenso dürften meine Versuche mit Cetrarin, Columbin und Exostemmin am Hunde mit chronischer Gallenfistel wohl für immer die Meinung widerlegt haben, dass die Bittermittel eine Gallenfluth veranlassen; höchstens auf eine Verschiebung der Secretion dürfen wir aus den Versuchen an Thieren mit acuten Gallenfisteln schliessen.

Dagegen scheint mir durch meine Versuche der Beweis erbracht zu sein, dass einige Amara in kleinen Dosen in mildester Weise den Magendarmcanal zu Bewegungen anregen und seine Schleimhaut röthen, so dass bei Chlorose mit Obstipation dadurch in zweifacher Weise genützt werden kann. Die alte Combination von Martialien mit Bittermitteln dürfte demnach wohl recht wirksam sein.

Ob die excitirende Wirkung, welche unsere zwei genauer untersuchten Stoffe aufs Centralnervensystem haben, bei der therapeutischen Benutzung des Cetrarins mit in Frage kommt, lässt sich nur auf Grund sehr sorgfältiger Beobachtung an vielen Patienten feststellen; immerhin scheint mir diese Wirkung bei Chlorotischen, welche immer muskelschlaff und müde sind, nicht ganz ohne Werth zu sein. Ich zweifele nicht, dass bei noch weiteren sorgfältigen Untersuchungen über die Amara an Thieren und Menschen sich um das Cetrarin herum eine wohlcharakterisirte Gruppe des Cetrarins wird ohne Zwang anordnen lassen. Vor der Hand steht soviel fest, dass als gemeinsame Eigenschaften dieser Gruppe gelten können:

1) bitterer Geschmack schon bei kleinen Dosen und Speichelfluss, reflectorisch von der Mundschleimhaut aus.

2) Reizung des Magendarmcanals, bei grossen Dosen mit Erbrechen, Durchfall und Entzündung der Intestinalschleimhaut endend.

3) Vermehrung der im Blute circulirenden weissen und rothen Blutkörperchen.

4) Reizung des Centralnervensystems, bei grossen Dosen selbst Krämpfe und nachfolgende Lähmung. Bei Fröschen tritt die Lähmung ohne vorhergehende Reizung auf.

Ob unsere Mittel, wie von mehreren Autoren nachgewiesen worden ist, bei richtiger Verwendung die Salzsäureabsonderung im Magen begünstigen, habe ich nicht untersucht, doch scheint es mir äusserst wahrscheinlich und würde die Anwendung derselben bei Chlorose und Appetitlosigkeit noch rationeller machen.

Identisch ist die Wirkung aller Amara übrigens keineswegs; so erwies sich das Exostemmin z. B. als stark giftig und zu therapeutischen Versuchen nicht geeignet. Auch mit dem in Frankreich so beliebten Quassiin bekam ich keine sehr guten Ergebnisse. Ich möchte jedoch nochmals betonen, dass meine Versuche sowohl an Thieren als namentlich auch an Menschen in keiner Weisse die Frage nach der Wirkung der Bittermittel erschöpfen, sondern im Gegentheil zu recht zahlreichen Arbeiten auf diesem Gebiete anregen sollen.

Ueber eine Droge mit zwei durch ausserordentliche Bitterkeit ausgezeichneten Stoffen, ich meine über Urechites suberecta, hat soeben mein Commilitone Michael Minkiewicz [1]) ausführliche Mittheilungen gemacht. Auch diese zwei Stoffe machen Speichelfluss, Darmbewegung, Darmentzündung und Krämpfe. Ob sie die Blutkörperchen vermehren, wurde leider nicht untersucht; aber auch abgesehen davon, stehen sie doch der eigentlichen Gruppe des Cetrarins ferner, indem sie specifische Herzwirkungen besitzen, die unsern echten Bittermitteln wenigstens in ähnlichem Grade nicht zukommen. Therapeutisch sind die Urechitessubstanzen gänzlich unbrauchbar.

Ueber eine weitere Droge mit zwei durch Bitterkeit ausgezeichneten Stoffen, nämlich über die Condurangorinde, hat mein Commilitone Georg Jukna [2]) Versuche angestellt. Dieselben veranlassen Speichelfluss, Blutaustritte in die Schleimhaut des Magendarmcanals und tödten unter Reizung der Krampfcentren im Gehirn. Ob eine therapeutische Anwendung derselben möglich ist, ist trotz Jukna's dringender Aufforderung von Seiten der Praktiker leider noch nicht festgestellt worden. Wirkungen auf das Herz besitzen diese Stoffe eben so wenig als das Cetrarin.

---

1) Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat, herausgeg. von R. Kobert, Bd. 5, 1890, p. 127.
2) Ebenda Bd. 4, 1890, p. 81.

II. Ueber Bryonia alba.

Von

Abraham Mankowsky aus Grodno.

Wie aus der auf S. 139 der vorstehenden Arbeit befindlichen Tabelle ersichtlich ist, gehören auch zwei aus Bryonia stammende Stoffe, das Bryonidin und das Bryonin zu den Bitterstoffen. Dies berechtigt uns, hinter der Arbeit über Cetrarin und Exostemmin eine über Bryonia alba folgen zu lassen, wobei ich aber im Voraus bemerke, dass nach meiner eigenen Untersuchung die Bryoniabestandtheile bei Weitem nicht so bitter sind, als mein Commilitone Ramm angiebt. Der alte Satz de gustibus est non disputandum gilt eben nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ; ich müsste die Ramm'schen Verdünnungszahlen alle durch 10 dividiren, wenn ich für mein Geschmacksorgan passende erhalten wollte. Im ersten Bändchen der historischen Studien des pharmakologischen Instituts zu Dorpat ist der Bryonia nur an einer Stelle (S. 93) kurz Erwähnung geschehen, weil schon damals die Absicht vorlag, diese Pflanze besonders zu behandeln, was im Nachstehenden geschehen soll. Für diejenigen, welche nicht mit rein historischem Interesse diese Arbeit lesen, sei im Voraus bemerkt, dass ich zu einer therapeutischen Verwendung der Bryonia alba und ihrer Präparate nicht rathen kann, obwohl noch vor wenigen Monaten ein angesehener Schriftsteller warm dafür eingetreten ist. Ich glaube vielmehr, dass diese Pflanze ihre Rolle, welche sie zwei Jahrtausende lang spielte, jetzt ausgespielt hat und zwar für immer. Wohl kaum wird nach mir nochmals jemand sich die Mühe geben, auf ihre Geschichte sich näher einzulassen.

A. Historischer Theil.

1. Vorkommen und Name.

Wir verstehen jetzt unter Bryonia eine Gattung der Cucurbitaceae, welche aus ausdauernden Kräutern besteht, deren Stengel mittelst Ranken klettern und deren Früchte saftige Beeren bilden. Pritzel und Jessen[1]) führen für dieselbe etwa 70 deutsche Namen

1) Die deutschen Volksnamen der Pflanzen. Hannover 1882, p. 69.

an, von denen ich nennen will Zaunrübe, Faulrübe, Gichtrübe, Heckenrübe, Hundekürbis, Hundsrebe, Rosswurzel, Sauwurz, Scheissrübe, Schiesswurz, Spanische Rübe, Teufelskirsche, Tollrübe, Troströbe, wilde Weinranke etc.[1] Alle diese Namen beziehen sich namentlich auf zwei Species, auf die Bryonia alba L. und die Bryonia dioica L. Die Wurzeln dieser beiden Arten werden noch jetzt von der Pharmacie für gleichwirkend gehalten und daher im Handel nicht unterschieden.

Das Alterthum kannte mindestens zwei Species, nämlich Bryonia cretica L., die noch jetzt in Griechenland häufig ist, während Bryonia alba L. jetzt dort selten ist. In Italien findet sich ausserdem noch Bryonia dioica L. In Deutschland ist Br. alba und dioica häufig.

Das Wort *βρυώνη* und *βρυωνίς* findet sich zuerst in den Theriaka des Nikander. Die Hippokratiker nannten sie *μόδος*, *ἐχέτρωσις*, *ψιλώθριον*, *ἄμπελος ἀγρία*. Der Ausdruck *βρυωνία* findet sich zuerst bei Dioscorides (IV, 180) neben *ἄμπελος λευκή*, *ὀφιοστάφυλος*, *χελιδόνιον*, *μήλωθρον*, *κέδρωστις* und einigen hippokratischen Namen für Bryonia dioica und *ἄμπελος μέλαινα*, *χειρώνειος ἄμπελος* auch *βρυωνία μέλαινα* für Bryonia nigra.

In der römischen Litteratur ist der älteste Ausdruck vitis alba, welcher sich bei Cato findet. Columella kennt bereits beide Ausdrücke vitis alba und bryonia, letzteren freilich verunstaltet zu bryanias.

2. Verwendung im Alterthume.

Bereits die hippokratische Schule schrieb dieser Pflanze grosse Heilkraft zu und verordnete sie bei den verschiedensten äusseren und inneren Krankheiten, so bei Starrkrampf, mit Mehl und Oel zubereitet bei Mastdarmvorfall, ferner bei Gebärmutterleiden, wo sie innerlich verabreicht und äusserlich zu Pessarien gebraucht wurde. Auch Theophrast (III, 18) rühmt die arzneiliche Wirksamkeit der Zaunrübe. Noch viel häufiger als Hippokrates verwendete diese Wurzel zu therapeutischen Zwecken Dioscorides.[2] Fressende, brandige und faulige Geschwüre, Scabies und Lepra, Sugillationen, Panaritien, Abscesse und andere Hautentzündungen sollen gleich gut durch die äussere Anwendung der Zaunrübe geheilt werden. Unser Autor empfiehlt auch die Wurzel der Bryonia als Kosmetikum bei Sommerflecken, Lentigo und schwarzen Narben. Innerlich verordnet er die Wurzel bei Milzkrankheiten, Schwindel, Epilepsie und Apoplexie; auch bei Convulsionen, Asthma und Seitenstichen soll sie hilfebringend sein. Zur Erleichterung des Gebäractes und Vermehrung der Urinabsonderung verordnet er diese Wurzel sowohl innerlich, als äusserlich. Er giebt ferner dieses Mittel als Purgans, gewöhnlich mit Meerwasser gemengt. Gegen Wassersucht und Asthma empfahlen diese Wurzel sehr warm Asklepiades und Eugerasias.[3]

---

1) Einige weitere Benennungen aus alter und neuer Zeit werde ich weiter unten nach Dodoëns noch anführen.

2) De materia medica, lib. IV, cap. 184—185, citirt nach der Ausgabe von Sprengel.

3) Citirt nach F. L. Strumpf, system. Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. II, p. 207.

Da dieses Gewächs auch in Italien sehr verbreitet war, so benutzten es auch die Römer sehr oft zu Heilzwecken und wir finden schon bei Cato[1]) die Rad. Bryoniae als wirksames Laxans für Thiere empfohlen. Columella[2]) ging bei seiner Beschreibung der Zaunrübe so weit, dass er ihr die Eigenschaft zuschrieb, vor dem Blitzschlage schützen zu können, indem er sagt: „Utque Jovis magni prohiberet fulmina Tarchon, Saepe suas sedes praecinxit vitibus albis." Er nennt sie, wie schon erwähnt wurde, bald bryanias (X, 250), bald vitis alba (X, 347; IV, 4; XII, 7). Scribonius Largus[3]) empfiehlt die Zaunrübe gegen Wassersucht und Husten. Auch Celsus erwähnt sie als Heilmittel. Plinius[4]) beschreibt die Pflanze ganz ausführlich und giebt von ihrer arzneilichen Wirksamkeit folgende recht homöopathische Schilderung: „Die Pflanze erregt Geschwüre am Körper, doch wird sie auf fressende Geschwüre, Krebs und übelriechende Beinwunden gelegt. Mit Zusatz von Weizen wird daraus ein Trank bereitet, der die Milchsecretion befördert. Die Wurzel steht auch wegen ihrer nützlichen Anwendung gegen Schlangenbiss sehr im Rufe; in Oel gekocht und auf die Haut gebracht, bringt sie Maale, Sommersprossen, blaue Flecken und Narben zum Schwunde. Bei Epilepsie, Schwindel und Geisteskrankheiten soll diese Wurzel ein Jahr hindurch gebraucht werden. Sie besitzt ferner die Eigenschaft, zertrümmerte Knochen herauszubefördern und soll daher weisse Zaunrübe genannt werden. Mit Honig und Weihrauch angerührt, befördert sie die monatlichen Reinigungen und die Harnentleerung und zieht mit Wein aufgelegt die Nachgeburt (der Frauen) und Schleim hervor. Der Saft der Wurzel vor ihrer Reife gesammelt und auf die Haut gebracht, macht sie zarter und vertreibt die Runzeln, wenn man gleich nach der Einreibung 2 Stadien weit geht." Nach Galen soll die Zaunrübe gegen Krätze, Milztumor, als Diureticum und zur Vertreibung der Pest angewendet werden. Oribasius empfiehlt sie scheinbar äusserlich neben Absinth gegen Darmwürmer, und Caelius Aurelianus wendet sie innerlich bei Gelbsucht an.

Wir sehen also, welchen ausgiebigen Gebrauch von dieser Wurzel die griechischen und römischen Aerzte des Alterthums machten.

3. Verwendung im Mittelalter.

Auch im Mittelalter war diese Wurzel ein sehr beliebtes Arzneimittel; so empfiehlt Paulus von Aegina dieses Gewächs als Heilmittel gegen verschiedene Krankheiten, und Aëtius bei Hautausschlägen. Mesue lobt die Zaunrübe als Universalmittel, welches bei den verschiedenartigsten Krankheiten rasche Heilung herbeizuführen im Stande ist: er empfiehlt sie als Phlegmagogum bei Entzündungen und Abscessen, als Laxans und Diureticum, als Expectorans, als Emmenagogum und Abortivum. Er rühmt ferner ihre Wirkung bei Menschen,

---

1) De re rustica, cap. 70.
2) De cultu hort. X, 346 (Lipsiae 1794, script. rei rust. ed. J. G. Schneider t. II). Vergl. jedoch auch oben S. 19.
3) Compositiones § 135 und 165. Edit. Helmreich. Leipzig 1887.
4) Naturgeschichte der Gewächse übers. von Wittstein. Bd. IV, lib. 23 § 16. Leipzig 1881.

die von giftigen Thieren gebissen worden sind. Auch ihre kosmetische Wirkung bei verschiedenen Gesichtsausschlägen und Scrophulose soll sehr gross sein. Ebn Baithar[1]) berichtet über Bryonia alba und dioica sehr ausführlich; Ebn Sina[2]) empfiehlt die letztere namentlich gegen Gicht. Arnald de Villa-nova war so bezaubert von der raschen und sicheren Wirkung der Zaunrübe bei Gicht und rheumatischen Gelenkschmerzen, dass er sie als „coeleste sigillum“ bezeichnete.

Auch in Deutschland war der Ruf der Zaunrübe im Mittelalter ein sehr grosser. Haeser[3]) sagt darüber: „Die berühmtesten unter den heilkräftigen Pflanzen des Mittelalters sind die Mistel und die Alraunwurzel, aus welcher man, da sie eine entfernte Aehnlichkeit mit der menschlichen Gestalt besitzt, Alraunen schnitzte d. h. Figuren, die als Schutzgötter des Hauses verehrt wurden. Zu demselben Zwecke diente die gleichfalls als Zaubermittel berühmte Wurzel der Zaunrebe (Bryonia alba).“ Auch bei der Hildegard[4]) wird unsere Pflanze erwähnt und zwar mit den Worten: „Brionia calida est et inutilis ad usum hominis, velut herba in qua nulla utilitas est, et calor eius periculosus est, ubi in loco venenum paratur.“

4. Verwendung in der Neuzeit.

Die Werthschätzung der Zaunrübe ging vom Mittelalter unverändert auf die Neuzeit über. In der Geschichte der Abführmittel von Dodoëns[5]) handelt ein ganzes Kapitel de Bryonia alba et nigra. Hinsichtlich der Benennung heisst es von der ersteren: „Graecis *ἄμπελος λευκὴ* id est vitis alba. — — — Dicitur et *βρυωνία λευκὴ, ὀφιοστάφυλον, χελιδόνιον, μήλωθρον, ψίλωθρον, ἀρχέζωστις, ἄγρωστις, ἢ κέδρωστις;* a Plinio etiam Madon, ab Arabibus Alphesera, a Matthaeo Sylvatico Viticella, in Thesauro pauperum Rorastrum. Apulejus Apiastellum, Uvam Taminiam, Agrifolium et Dentariam appellat; Germani Stichwurtz, hundskurbs; hundsreben, teuffels kissen; nostri vulgarem appellationem sequentes Bryonie; Galli Couleuree; Italis Zucca saluatica;[6]) Hispanis Nueza blanca et Norca blanca. Altera Graecis *ἄμπελος μέλαινα ἢ βρυωνία μέλαινα;* Latinis Vitis nigra, a nonnullis *χειρώνειος ἄμπελος, βουκράνιον*“ etc. Die auf diese umständliche Besprechung der Nomenclatur folgende Aufzählung der Indicationen nimmt eine ganze Seite in Anspruch und wiederholt im Grossen und Ganzen die Angaben von Dioscorides und Galen. Auch eine recht gute Abbildung ist beigegeben. Genug, unsere Droge wurde im 16. Jahrhundert ungemein populär als Heilmittel und Zaubermittel.

So soll sie nach Adam Lonicer,[7]) gepulvert eingenommen, aus dem Menschen Schlangen und Kröten, die ihn lange Zeit quälten, ver-

---

1) Uebersetzung von Sontheimer, Stuttgart 1842, II. Bd., p. 242.
2) Uebersetzung von Sontheimer, Freiburg 1845, p. 265.
3) Lehrbuch der Geschichte der Medicin I, 1875, p. 606.
4) De libris physicis Hildegardis commentatio auct. F. A. Reuss, Wirceburgi 1835, p. 24 sub Nr. 88.
5) Purgantium aliarumque eo facientium, tum et radicum, Convolvulorum ac deleteriarum herbarum historiae libri quatuor Remberto Dodonaeo auctore. Antverpiae 1574, p. 229.
6) Vermuthlich ein Druckfehler für „silvatica“.
7) Adam Lonicer: Kräuter-Buch II § 267 p. 439.

treiben. J. Michaël[1]) giebt an, dass D Clauder mit Zaunrübensaft viele grüne Kröten aus dem Menschen entfernt habe. Sehr populär war ferner zu dieser Zeit die Anwendung der Zaunrübe bei Gicht, (Gichtrübe daher genannt) und bei rheumatischen Gelenkschmerzen, und die Leipziger med. Facultät erklärte, dass die Zaunrübe, äusserlich gebraucht und hiernach in die Erde vergraben, die Gicht auf eine magnetische Art heile[2]). D. Clauder ging in seinem Enthusiasmus so weit, dass er die Gichtrübe als ein Universalmittel betrachtete, welches von keinem andern übertroffen wird, und betitelte daher seinen Aufsatz über dieses Gewächs „Bryonia egregium exhibet regno suo vegetabili ornamentum“ [3]). Eine sehr wichtige Rolle spielte die Zaunrübe bei der Behandlung der Wassersucht[4]) und Obstipationen; sie wurde sogar zu diesem Behufe mit Mist und Lorberbeeren gemischt und als Pflaster um den Leib gelegt. Sie wurde ferner sehr oft gegen Epilepsie und andere Nervenkrankheiten in Anwendung gezogen. Ja Sydenham empfiehlt sie sehr warm bei Melancholie und Manie[5]). In Form von Pflaster sollte sie Carcinome und Struma zum Schwunde bringen, Splitter herausziehen und die Heilung der verschiedenartigsten Geschwüre befördern[6]). Auch als Anthelminthicum war die Zaunrübe sehr beliebt; sie diente ferner nach Simon Pauli[7]) zur Herausbeförderung aller im Körper angesammelten schädlichen Stoffe, wie Galle, Eiter und Materie. Auch bei der Behandlung von Frauenkrankheiten bediente man sich sehr oft dieses Mittels, und zwar wurde in diesen Fällen die Anwendung der Faecula Bryoniae (Mehlsatz des frischen, ausgepressten Saftes) vorgezogen. Auch bei Haut- und Brustkrankheiten wurde diese Faecula vielfach angewendet. Doch schwand mit der Zeit dieser Enthusiasmus, und die Anwendung der Zaunrübe wurde wieder auf wenige Krankheiten beschränkt. So beschreibt J. Gmelin[8]) nur ihre Wirkung bei Wassersucht, Hautkrankheiten und fallender Sucht, und J. Lieutaud[9]) spricht nur von ihrer Anwendung bei verschiedenen hydropischen Erkrankungen, Obstipation, Hautkrankheiten und Geschwülsten, und er zählt die Zaunrübe zu den Purgantien, die auch Diurese hervorrufen.

Am Ende des 18. und Anfange des 19. Jahrhunderts kam die Radix Bryoniae durch die Arbeiten von G. Handwig,[10]) Armand

---

1) Aus Schröder's Pharm. p. 625 citirt nach dem „Vollständ. Universallexicon“, Halle-Leipzig, Bd. IV, p. 1702.

2) Amman, Med. Crit., citirt nach dem genannten Universallexicon.

3) Misc. acad. natur. cur. 1686, T. II, p. 376. citirt nach Strumpf.

4) Richard Lower, Arzeneibuch p. 223; Croll, de Signis internar. rer. p. 33; H. Saxon, Praelect. } citirt nach dem Universallexicon.

5) Citirt nach W. Sachs und Dulk: Handwörterbuch der pract. Arzneimittellehre 1830, p. 627.

6) Peter Bayrus, Practica II, p. 16; citirt nach dem Universallexicon.

7) Quadripartitum botanicum, 1667, p. 33.

8) Allgemeine Geschichte der Pflanzengifte, 1777, p. 316.

9) Précis de la matière médicale, T. II, 1781, p. 215.

10) De Bryonia Dissertat. Rostochiae 1758.

de Montgarny [1]) und Trautmann [2]) abermals wieder in Ansehen. Am meisten gab sich Armand de Montgarny Mühe die Zaunrübe in die ärztliche Praxis wieder einzuführen; er dachte durch dieses einheimische Gewächs die Ipecacuanha vollständig verdrängen zu können und nannte sie auch „europäische Ipecacuanha.“ Er wendete sie selbst an bei der Behandlung der Dysenterie, bei Magenkrankheiten und Würmerkoliken. Er verordnete ferner die Zaunrübe sehr oft als Emeticum [3]) und fand sie für den Magen sehr zuträglich; ausserdem soll sie vor anderen Brechmitteln den Vorzug haben, dass sie zugleich auch Stuhlgang bewirkt. Auch Cazin in seiner preisgekrönten Arbeit [4]) empfiehlt die Zaunrübe sehr warm als Emeticum (1,0—2,0), besonders bei schwachen Personen, als Expectorans bei chronischen Brustleiden, als Diureticum und Drasticum bei Hydropsien, ferner äusserlich (die zerquetschte frische Wurzel) in Form von Cataplasmen bei Gelenkwassersucht und torpiden Drüsengeschwülsten. Auch Barbier d'Amiens lobt die Zaunrübe als ausgezeichnetes Abführmittel, hält aber ihre emetische Wirkung für unsicher. Ebenso rühmt Loiseleur Deslongchamps ihre purgirende Wirkung und giebt an, dass sie noch da einen Stuhl hervorzurufen im Stande sei, wo Gummi Gutti nicht mehr wirkt. Doch gelang es allen diesen Autoren nicht die Zaunrübe vor ihrem Schicksal zu retten. Sie ist jetzt aus allen Pharmacopöen gestrichen, und die neuesten Lehr- und Handbücher der Pharmakologie und Toxicologie übergehen sie mit Stillschweigen oder geben höchstens an, dass sie wenig gebräuchlich ist [5]), da sie den Coloquinthen, denen sie gleich wirken soll, sehr nachstehe und auch von den Tubera Jalapae in ihrer abführenden Wirkung übertroffen werde.

Doch blieb diese Wurzel bis jetzt noch Volksmittel; so pflegt man nach J. Clarus in einigen Gegenden Deutschlands die Wurzel auszuhöhlen, Bier hineinzugiessen und dies nach 1—2 Tage langem Stehen als kräftiges Purgans zu trinken. [6]) Im grossen Ansehen beim Volke steht die Zaunrübe in Frankreich, wo sie nicht nur als Purgans, sondern auch zur Verminderung der Milchsecretion und zur Verhütung des sogenannten Milchfiebers verwendet wird. A. Ritter von Perger berichtet in seinen „Deutschen Pflanzensagen“ (S. 180) über unsere Pflanze Folgendes: „Die zu den Giftpflanzen gehörige Zaunrübe (Bryonia dioica) wird vom Landmann trotz ihrer heftigen Wirkung zur Reinigung des Unterleibes benutzt. Aus derselben Ursache wurde sie auch gegen Liebestränke angewendet; dagegen sollte sie, in den Schuhen getragen, Zuneigung erwecken. So legen an mehreren Orten die Mädchen, wenn sie zu Tanze gehen, einige Scheiben der Wurzel in die Schuhe und

1) Nouveau traitement des maladies dysentériques à l'usage du peuple indigent. 1783.

2) De radice Bryoniae ejusque in Hemicrania usu. Dissert. Lipsiae 1826.

3) Journal de médic. militaire T. VIII, cit. nach „Dictionnaire encyclopédique des sciences médic.“ par Dechambre. T. XI an. 1370. p. 228.

4) Traité pratique et raisonné des Plantes méd. indigénes, 1850, p. 61.

5) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. II. Aufl., Leipzig 1888. Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre, 1884, p. 583. Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre, 1883, p. 356. Rabuteau, Eléments de toxicologie, II. Ed., 1887.

6) Schmidt's Jahrbücher, Bd. 104, 1859, p. 50.

sagen dazu: „„Körfchenswurzel in meinen Schuh; ihr Junggesellen lauft mir zu.““ Körfchenswurz ist der plattdeutsche Name der Wurzel, die auch gegen Gewitter im Hause aufgehängt und, damit sich keine Hexe heranwage, am Halse getragen wird. Man schnitt sie auch den Kühen ins Futter, damit sie nicht verschrieen würden und keine blaue Milch gäben. Mittelst der Zaunrübe wurde auch die Gicht geheilt und zwar durch Ueberpflanzung, indem man dem Kranken Blut abliess und dieses in einer ausgehölten Zaunrübe an einem sehr versteckten Orte vergrub. Endlich benutzte man die Zaunrübe auch, um Alräunchen daraus zu schnitzen, welche den Leuten als echte Mandragora verkauft wurden.“

Die innerliche Verwendung unseres Mittels war keineswegs etwa ganz harmlos, wie es z. B. schon der in Frankreich volksthümliche Name der Zaunrübe „Navet du Diable“ zeigt. So theilt Galtier [1]) z. B. einen Fall mit, wo eine Frau 4 Stunden darauf, als ihr ein Lavement aus 30 g rad. Bryoniae behufs der Verminderung der Milchsecretion applicirt wurde, plötzlich starb. Auch in Folge ihrer Aehnlichkeit mit anderen Rübenarten führte die Zaunrübe Vergiftungen herbei, indem sie mit jenen verwechselt und zu Speisen gebraucht wurde. [2]) Noch im Jahre 1889 ist in Lothringen ein Todesfall durch Bryonia zu gerichtlicher Verhandlung gekommen, aber leider nicht in extenso veröffentlicht. Vergleiche auch die Angaben auf Seite 160.

Die Homöopathen [3]) halten bis jetzt an dem Gebrauch der Zaunrübe fest, die folgende Wirkung auf den Organismus ausüben soll: sie rufe ein Gefühl von Zerschlagenheit und Hin- und Herziehen in den Gliedern (nach Gemüthsbewegungen gesteigert) hervor. Sie errege verschiedene Ausschläge, ferner ein Gefühl von Mattigkeit und Schläfrigkeit, ja sie soll einen Zustand von Somnambulismus hervorrufen; [4]) dabei komme oft unwillkürlicher Stuhlgang des Nachts zu Stande. Die Zaunrübe bringe ferner fieberhafte Erscheinungen verbunden mit Frostanfällen hervor und bewirke eine Schwächung der geistigen Thätigkeit, Abnahme des Gedächtnisses und Unbesinnlichkeit. Auch das Gehör erleide Veränderungen, indem ein Klingen und Sausen wahrgenommen werde. Ferner litten darunter die Verdauungsorgane: es entstehe Appetitmangel oder Heisshunger, Uebelkeit, Erbrechen, Anfangs Verstopfung, dann Durchfall. Das Mittel befördere auch die Menses. Was das Respirationsorgan betrifft, so rufe die Zaunrübe Schnupfen, Heiserkeit, Husten, Kurzathmigkeit und Seitenstiche hervor. Sie verursache auch Pneumonie und Diphtherie. [5])

Therapeutisch wenden die Homöopathen die Zaunrübe bei verschiedenen chronischen Krankheiten, als Uebergangsmittel von einer Kur zur anderen, [6]) ferner bei verschiedenen Delirien, Schlaflosigkeit

1) Galtier, cit. nach d. „Dictionnaire encyclopédique“.

2) Dulong; Journal de Pharmacie, T. XII, p. 171. Schwertfeger; Jahrbuch für pract. Pharmacie, Bd. VII, 1843; p. 299. F. Pritchard: British Medical Journal 1858; Gaz. hebdom. 1857, Nr. 43.

3) E. F. Rückert, Kurze Uebersicht d. Wirkungen homöop. Arzneien. Bd. II, 1834, p. 158. Lutze, Lehrbuch der Homöopathie, 11. Aufl., 1887, p. 19.

4) Archiv für Homöopathie, Bd. VIII, 1, p. 105, cit. nach Rückert.

5) L'Art médical, cit. nach d. „Dictionnaire encycloped.“ l. c.

6) Hahnemann: Chronische Krankheiten I, p. 220.

und Somnambulismus [1]), gegen Wechselfieber und Peritonitis puerperalis [2]), an; nach Curie soll sie auf den Verlauf der Diphtherie einen günstigen Einfluss auszuüben im Stande sein [3]). Bei der Behandlung der Magen- und Darmkrankheiten stellte sie Hahnemann auf gleiche Stufe mit Opium und Nux vomica. Zum innerlichen Gebrauche wird gewöhnlich der ausgepresste, mit Alcohol versetzte Saft der Zaunrübe genommen und bis zur Decillion potenzirt, wobei die Wirkung sich auf ein paar Wochen hinaus erstrecken soll (!).

B. Chemischer Theil.

1. Die bisher veröffentlichten Darstellungsmethoden.

Die vielfachen Vergiftungen, welche die rad. Bryoniae verursachte, und die Beliebtheit, deren sie sich als Arzneimittel früher bei den Aerzten erfreute, und die sie noch bis jetzt bei dem Volke geniesst, mussten sowohl die Chemiker, als auch die Pharmakologen veranlassen, diese Wurzel einer genauen Untersuchung zu unterziehen. So untersuchte sie Vauquelin [4]) und fand einen Stoff, den er Bryonin nannte, und der das wirksame Princip der radix Bryoniae darstellen sollte. Er presste die mit Wasser angerührte frische Wurzel aus, filtrirte den Presssaft, dampfte das Filtrat ein und zog die erhaltene Masse mit Weingeist aus. Nach Abdampfung des Auszuges bekam er eine bittere Substanz, die er als Bryonin bezeichnete. Die wässrige Lösung dieser Substanz gab keine Fällung mit Galläpfelinfus.

Etwas später, aber von ihm unabhängig, stellte Fremy [5]) diesen Stoff auf folgende Weise dar: der ausgepresste Saft der rad. Bryoniae wird mit etwas flüchtigem Alkali zur Fällung des phosphorsauren und apfelsauren Calciums versetzt, abfiltrirt, und das Filtrat bis zur Trockene eingedampft. Die so gewonnene trockene Masse stellt Rudimente von Krystallen dar, ist in Wasser leicht löslich, schmeckt bitter und soll die characteristischen Eigenschaften der Zaunrübe besitzen.

Gleichzeitig mit Fremy, aber von ihm vollständig unabhängig und auch mit der Schrift von Vauquelin unbekannt, suchte Dulong den wirksamen Stoff der rad. Bryoniae zu isoliren [6]). Er presste die frische reife Wurzel aus, dampfte den Saft ein wenig ein, wobei sich ein flockiger, geronnenem Albumin ähnlicher Körper ausscheidet. Von diesem Körper abfiltrirt wird der Saft auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingedampft und mit Alcohol aufgenommen, wobei ein bedeutender ungelöster Rest zurückbleibt, der Alcohol aber färbt sich gelblich-röthlich und lässt nach der Abdampfung einen röthlichen fadenziehenden Körper zurück, der stark bitter schmeckt und von

---

1) Archiv für Homöopathie nach Rückert, l. c.
2) Allgemeine homöopath. Zeitung, Bd. III, p. 91, cit. nach Rückert.
3) Cit. nach d. „Dictionnaire encycloped." l. c.
4) Annales du Museum nat. T. VIII, 1806, p. 84.
5) Journal de chimie médicale T. I, 1825, p. 345.
6) Journal de Pharmacie T. XIII, 1826, p. 154—172.

Wasser bis auf geringe Spuren gelöst wird. Die wässrige Lösung auf dem Wasserbade eingedampft giebt einen gelblich-röthlichen, etwas visciden Saft, den Dulong als das giftige Princip der Zaunrübe ansieht. Dieser Körper ist amorph, in Wasser und verdünntem Alcohol sehr leicht löslich, in Aether unlöslich. Die wässrige Lösung reagirt nicht auf Lackmuspapier. Tannin, essigsaures Blei, Quecksilbernitrat, Silbernitrat und Goldchlorid geben mit der wässrigen Lösung eine voluminöse Füllung. Säuren geben mit dieser Substanz schöne Farbenreactionen: concentrirte Salpetersäure löst die Substanz mit rother Farbe. Die Lösung aber wird nach einiger Zeit goldgelb gefärbt. Concentrirte Schwefelsäure löst die Substanz sehr leicht. Die Lösung ist anfangs röthlich, dann blau, dann schön grün. Auch die Lösung in concentrirter Salzsäure zeigt Farbenveränderung, indem die anfangs bräunliche Farbe später röthlich wird. Alle diese Lösungen in concentrirten Säuren geben mit Wasser ein flockiges Praecipitat. Ausser diesem Stoffe fand Dulong in der Zaunrübe folgende Bestandtheile: 1) reichliche Mengen von Amylum; 2) geringe Quantitäten von Harz; 3) fettes Oel; 4) Gummi; 5) apfelsauren Kalk; 6) Calciumcarbonat; 7) freie Apfelsäure; 8) Albumin.

Mouchon (in Lyon) will den Stoff auf folgende einfache Weise dargestellt haben[1]: 250 g gepulverter Rad. Bryoniae werden in einem Verdrängungstrichter mit 125 g gereinigter und gewaschener Kohle und 500 ccm 56° Alcohol verdrängt und die Flüssigkeit frei verdunsten gelassen. Eine Beschreibung der Eigenschaften des so erhaltenen Bryonins ist nicht gegeben.

Auch in Deutschland war die Zaunrübe Gegenstand mehrfacher chemischer Untersuchung und zwar zuerst von Brandes und Firnhaber, dann im Jahre 1843 von Schwertfeger, und endlich wurde im Jahre 1858 von Walz eine genaue chemische Analyse vorgenommen um den wirksamen Stoff dieser Wurzel rein darzustellen.

Brandes und Firnhaber[2]) zogen die getrocknete Wurzel mit Weingeist aus, dampften den Alcohol ab und nahmen den so gewonnenen Rückstand mit Wasser auf. Dieser wässrige Auszug sollte den wirksamen Stoff mit Kalksalzen, Zucker und Harz gemengt enthalten. Zu deren Trennung und zur Isolirung der wirksamen Substanz wurde der Auszug mit neutralem essigsauren Blei versetzt und der entstandene Niederschlag mit H_2S entbleit. Die so gewonnene Substanz sollte das reine Bryonin sein. Es steht eine bräunliche, hygroscopische, stark bitter schmeckende, in Wasser und Weingeist lösliche Masse dar und weist folgende Reactionen auf: neutr. essigsaures Blei und Galläpfeltinctur rufen in der wässrigen Lösung dieser Substanz einen flockigen Niederschlag hervor; schwefelsaures Kupfer, Brechweinstein, Zinnchlorür und essigsaures Eisenoxydul bewirken nur eine Trübung, ebenso saures oxalsaures Ammon.

Auch Schwertfeger[3]) erhielt bei seiner Untersuchung der Zaunrübe andere Resultate, als die oben angeführten Chemiker. Er

1) Mouchon; Bullet. de Thérapeutique T. 49, 1855; p. 548, citirt nach Schmidt's Jahrbücher. Bd. 90, 1856, p. 28.

2) Archiv des Apothekervereins Bd. III, 1823, p. 351—367.

3) Jahrbuch für practische Pharmacie, Bd. III, 1843, p. 287—299.

verfuhr auf folgende Weise: die frische Wurzel wurde unter Wasserzusatz zerstampft und ausgepresst, der Presskuchen mit Weingeist ausgezogen und mit dem Presssaft vereinigt, der dabei entstandene Niederschlag durch Filtration entfernt, und das Filtrat mit Bleiessig versetzt. Es entstand ein gelblich gefärbter voluminöser Niederschlag, der, mit Wasser angerührt, durch H_2S entbleit und filtrirt wurde. Das Filtrat schied beim Eindampfen anfangs eine braun gefärbte krystallinische Masse ab und verwandelte sich beim weiteren Eindunsten in eine amorphe stark bitter schmeckende Masse. Die letztere wurde mit Alcohol, der eine Menge Gummi abschied, aufgenommen. Der eingedampfte alcoholische Auszug bildet eine amorphe bräunlich-gelbe, matt glänzende Substanz. Diese beiden Stoffe, sowohl der krystallinische, als der amorphe sollen die Träger des wirksamen Princips der Zaunrübe sein. Ausserdem erhielt Schwertfeger noch 2 Harze: eins beim Ausziehen des Schwefelbleies mit Weingeist, das andere beim Eindampfen des Bleiessigfiltrates. Der krystallinische Bitterstoff soll in Wasser und Weingeist, in Essigsäure, Chlor- und Schwefelsäure leicht löslich, in Aether dagegen vollständig unlöslich sein. Auch der amorphe Stoff ist in Wasser und Weingeist löslich, in Aether unlöslich. Durch Gallustinctur, Sublimat und Zinnchlorür soll keine Fällung entstehen.

Wir ersehen aus dem Angeführten, wie weit die Angaben der verschiedenen Forscher von einander differiren: nach Vauquelin und Schwertfeger giebt das Bryonin mit Gallustinctur keine Fällung, nach Brandes und Firnhaber und nach Dulong entsteht dagegen beim Versetzen der Bryoninlösung mit Gallustinctur ein reichlicher Niederschlag.

Die sich widersprechenden Angaben der Autoren veranlassten Walz[1]), die Zaunrübe von Neuem einer gründlichen chemischen Untersuchung zu unterwerfen. Er überzeugte sich bei seiner Untersuchung sehr bald, dass die oben angeführten Chemiker noch nicht alle Stoffe isolirt hatten, da das Filtrat sowohl der Bleizucker- als der Bleiessigfällung noch mit Tannin einen voluminösen Niederschlag giebt und stark bitter schmeckt. Er schloss daraus, dass eben im Filtrate das wirksame Princip der Bryonia enthalten sei, und suchte daher dasselbe auf folgende Weise rein darzustellen.

Die trockene Wurzel wird mit 83° Alcohol ausgezogen, der Alcohol abgedampft, und der Rückstand mit Wasser aufgenommen, der wässrige Auszug mit Bleizucker versetzt, von der entstandenen Fällung abfiltrirt und mit Bleiessig niedergeschlagen. Beide Niederschläge werden weggeworfen. Die von der letzten Fällung abfiltrirte Flüssigkeit wird mit Natriumsulfat entbleit, filtrirt, zur Trockene eingedampft, mit Aether ausgewaschen, dann mit Wasser aufgenommen und mit Tanninlösung versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wird in Alcohol gelöst und durch Behandeln mit Aetzkalk oder Bleioxyd vom Gerbstoffe befreit, abfiltrirt, und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird wieder mehrmals mit Aether digerirt, dann im kalten Wasser aufgenommen, und der wässrige Auszug mit Blutkohle behandelt. Die nach der Eindampfung der Flüssigkeit

1) Neues Jahrbuch für Pharmacie, Bd. IX, 1858, p. 65 und 217.

erhaltene Substanz wird von Walz als das wirksame Princip der Zaunrübe betrachtet und daher mit dem Namen Bryonin belegt. Dieses Bryonin zeigt folgende Eigenschaften: es ist in Wasser und Weingeist leicht löslich, in Aether unlöslich; die weingeistige Lösung wird durch Aether gefällt. Durch Bleiessig und Bleizucker kann dieses Glycosid nicht gut fällbar sein, da es ja aus dem Filtrate der Bleifällungen stammt. Schwefelsäure erzeugt eine rothgelbe Färbung, beim Verdünnen mit Wasser entstehen weisse Flocken; Salpetersäure bewirkt keine Veränderung, beim Erwärmen tritt Oxydation ein. Salzsäure ruft keine Veränderung hervor, nur beim Erwärmen entsteht ein flockiger Niederschlag, nach dessen Entfernung die zurückgebliebene Flüssigkeit auf Kupferoxydlösung reducirend wirkt. Chlorwasser lässt einen Niederschlag, Bromwasser nur eine Trübung entstehen. Platinchlorid giebt einen weissen Niederschlag, Tannin eine reichliche weisse Fällung. Kali bewirkt nur eine gelbliche Färbung. Dieses Bryonin wird durch Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure in Zucker und eine harzartige Masse, die nur zum Theil in Aether löslich ist, zerlegt. Walz sieht dieses Spaltungsproduct als ein Gemenge von zwei harzartigen Körpern an, die sich durch ihr Verhalten gegen Aether von einander unterscheiden, in Alcohol sind sie beide leicht löslich. Er nannte die in Aether lösliche Substanz Bryoretin und die in Aether unlösliche Hydrobryoretin. Ausser diesem Stoffe hat Walz noch einen krystallinischen Körper, den er Bryonitin nannte, aus dem Bleiniederschlage durch Auswasch desselben mit Aether gewonnen. Das Bryonitin ist in Wasser und Alcohol unlöslich, in Aether dagegen leicht löslich. Die späteren Untersuchungen [1]) von Walz legten jedoch klar, dass diese Krystalle **nichts anders als Fettkrystalle** waren, weshalb der Name Bryonitin zu streichen ist.

Als letzter Autor, welcher sich chemisch mit der Darstellung des wirksamen Principes aus Bryonia alba beschäftigt hat, muss A. Urbeanu genannt werden. Leider findet man über seine Arbeit in den in Deutschland und in Dorpat zugängigen Journalen nichts weiter als eine kurze Erwähnung derselben durch Z. Petrescu [2]). Danach fand Urbeanu in der Wurzel unserer Pflanze mehrere Harze und ein Glycosid, welches Petrescu von Brei, dem Vulgärnamen der Zaunrübe in Rumänien, Breïn benannt hat. Ueber Darstellung, Eigenschaften und Zusammensetzung dieses Glycosides wird nichts Näheres mitgetheilt, so dass wir es mit den Glycosiden der früheren Autoren nicht zu vergleichen im Stande sind.

2. Chemische Eigenschaften des Handels-Bryonins.

Bei dem Beginne dieser Arbeit stand mir ein von Merck unter dem Namen Bryoninum purum käufliches Präparat, welches ein gelbliches, vollständig geruchloses, stark bitter schmeckendes, amorphes,

1) Neues Jahrbuch für Pharmacie. Bd. XVI, 1861, p. 8.

2) „Bryonia alba, ein neues Antihaemorrhagicum, und die Behandlung der Pneumonie mit Digitalis in grossen Dosen.“ Vortrag, gehalten vor der medicinischen Academie zu Paris am 14. Aug. 1888 von Prof. Dr. Z. Petrescu, übersetzt von Dr. C. Reuter-Ems. Bucarest 1888, Eduard Wiegand.



in der Hitze nicht schmelzbares, in Wasser und Weingeist leicht lösliches, in Aether unlösliches Pulver darstellt, so wie ein damit identisches, von Gehe bezogenes, welches, wie es sich später herausstellte, ebenfalls von Merck dargestellt worden war, zur Verfügung. Ueber die Darstellung war nichts bekannt. Dieses Bryonin ist in absolutem Alcohol in der Kälte nur wenig löslich, im kochenden dagegen sehr leicht. In Benzin und Amylalcohol ist es schwer löslich und in Chloroform ganz unlöslich. Die alcoholische Lösung wird durch Aether und Chloroform im Ueberschusse anfangs getrübt und dann gefällt. Durch Benzin (Benzol) und Amylalcohol lässt sich diese Substanz aus wässriger Lösung ausschütteln. Die durch Aether und Chloroform aus alcoholischer Lösung gefällte Substanz kann beim langsamen Verdunsten der Feuchtigkeit als weisses Pulver erhalten werden. Die von der Fällung abfiltrirte Flüssigkeit hinterlässt beim Verdunsten keinen Rückstand. Die wässrige Lösung dieser Substanz giebt mit Bleiessig schon bei geringer Concentration (ca. 3 %) in der Kälte einen voluminösen, weissen, amorphen Niederschlag, der sich in der Siedehitze aber wieder auflöst; auch in Weingeist und in Essigsäure ist dieser Niederschlag leicht löslich. Ammoniakalischer Bleiessig fällt diese Substanz sowohl aus der wässrigen, als aus der alcoholischen Lösung in Form eines weissen, amorphen Niederschlages, der sich in der Siedehitze nicht wieder auflöst. Tanninlösung bewirkt in der wässrigen neutralen Lösung dieser Substanz eine weisse, im Ueberschusse der Tanninlösung und bei Siedehitze sich wieder auflösende Fällung. Auch in Weingeist, Essigsäure, in Sodalösung und Kalilauge ist dieser Niederschlag leicht löslich. Ferner giebt die Substanz folgende Reactionen:

1) in Essigsäure mit gelber Farbe leicht löslich;

2) in Salzsäure mit blassgelber; durch Erwärmen entsteht eine weisse Fällung;

3) in conc. Salpetersäure mit weingelber Farbe löslich; durch Wasser entsteht eine Trübung;

4) in conc. Schwefelsäure anfangs mit gelber, dann mit dunkelrother Farbe löslich, auch in Fröhde's Reagens mit dunkelrother;

5) in Natronlauge schwer löslich, dagegen giebt die wässrige Lösung dieser Substanz mit Natronlauge versetzt einen reichlichen, im Ueberschusse der Natronlauge unlöslichen Niederschlag.

6) Silbernitratlösung bewirkt anfangs Trübung, dann entsteht ein dunkelrother Niederschlag.

7) Mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, spaltet sich dieser Stoff schon nach $^1/_2$ Stunde in Zucker und in eine gelbe, harzartige Masse, die nur zum Theil in Ammoniak und in Aether löslich und vollständig geschmacklos ist. In Weingeist ist die ganze Masse sehr leicht löslich, wobei diese Lösung durch Aether nicht getrübt wird.

Wir sehen also, dass dieser Stoff ebenso wie der von Walz dargestellte ein Glycosid ist und dieselbe Reactionen giebt wie das Walz'sche Bryonin. Mithin dürften wir die Merck'sche Substanz wohl als Bryonin von Walz ansprechen, falls nicht eine Reaction beide unterschiede: das Bryonin von Walz soll nämlich durch Blei-

essig nicht fällbar sein, während das von Merck durch Bleiessig schon bei geringer Concentration in der Kälte wohl gefällt wird.

Diese Verschiedenheit des Verhaltens machte es nöthig, dass ich selbst die Droge verarbeitete und auf eventuelles mehrfaches Vorkommen von Glycosiden darin genau achtete.

3. Eigene Versuche die wirksamen Stoffe der Radix Bryoniae darzustellen resp. darstellen zu lassen.

200 g fein zerstossener alter trockener Wurzel von Bryonia alba L. wurden mehrmals mit 80 grädigem Alcohol ausgezogen, der Auszug eingedampft und der Rückstand mit kaltem Wasser aufgenommen. Die Lösung, mit Bleizucker versetzt, gab eine voluminöse, gelblich weisse Fällung, die hauptsächlich aus Schleim und Farbstoffen bestand. Das concentrirte Filtrat liess beim Zusetzen von Bleiessig einen reichlichen Niederschlag entstehen, der nach gehörigem Waschen mit verdünntem Bleiessig mit Wasser angerührt und erst durch verdünnte Schwefelsäure und zuletzt noch durch Schwefelwasserstoff entbleit wurde. Nach Eindampfung bis zur Trockene wurde eine gelbliche, in Wasser und Weingeist leicht lösliche, stark bitter schmeckende amorphe Masse erhalten, die sich ihren Reactionen und physiologischen Eigenschaften nach als mit dem Merck'schen Bryonin vollkommen identisch erwies. Die chemischen Reactionen dieses Stoffes sind, wie sie z. Th. schon von Prof. Dragendorff für Bryonin angegeben sind, [1]) folgende:

1) gewöhnlicher oder mit NH_3 versetzter Bleiessig bewirken eine voluminöse Fällung.

2) Concentrirte Schwefelsäure und Fröhde's Reagens lösen die Substanz mit dunkelrother Farbe.

3) In Vanadinschwefelsäure ist sie mit braunrother Farbe löslich.

4) In Wasser und Weingeist leicht löslich, in Aether und Chloroform unlöslich, in Benzin (Benzol) schwer löslich. Aus wässriger Lösung lässt sich dieser Stoff durch Amylalcohol und Benzin, aber nicht durch Chloroform oder Aether ausschütteln.

5) Gallustinctur, resp. Tannin bewirken in der neutralen wässrigen Lösung einen reichlichen voluminösen Niederschlag, der in Alcohol, Kalilauge, Sodalösung, Essigsäure und überschüssiger Tanninlösung sich mit Leichtigkeit auflöst.

6) Die wässrige Lösung, mit Salzsäure angesäuert, giebt mit Phosphorwolframsäure einen bedeutenden weissen Niederschlag.

7) Das Schulze'sche Reagens ruft keine Veränderung hervor.

8) Beim Erhitzen mit verdünnter H_2SO_4 wird Glycose und eine harzartige Masse abgespalten, wodurch bewiesen ist, dass ein Glycosid vorliegt.

---

1) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie pro 1886, p. 1162.



Das mit Natriumsulfat entbleite Filtrat vom Bleiessigniederschlage wurde nach dem Filtriren in der Kälte vorsichtig mit Tanninlösung versetzt, wobei ein weisser flockiger Niederschlag entstand, der sich am Gefässboden absetzte, um sich später zu einer gelben, teigigen, in der Kälte spröden Masse zusammenzuziehen, die in absolutem Alcohol gelöst wurde. Zur Befreiung von Tannin wurde diese alcoholische Lösung theilweise mit Bleiessig, theilweise aber auch mit Kalkmilch versetzt. Nach Entfernung der dabei entstandenen Fällung erhielt ich als Filtrat in beiden Fällen eine wasserhelle alcoholische Flüssigkeit, die nach Verdampfung des Alcohols eine gelblich gefärbte, stark bitter schmeckende, amorphe Masse bildete und in Alcohol, Alcoholäther leicht, und in reinem Aether, im kalten Wasser sehr schwer, in kochendem leichter löslich war. Die alcoholische Lösung wurde weder durch Aether, noch durch Chloroform getrübt. Aus der angesäuerten wässrigen Lösung liess sich die Substanz durch Aether, Benzin, Chloroform und Amylalcohol ausschütteln.

Unter der Einwirkung verdünnter Schwefelsäure spaltete sich auch dieser Stoff und lieferte eine gelbe, in Wasser unlösliche, in Alcohol aber lösliche Harzmasse und eine Glycose, die als Traubenzucker nach Fehling bestimmt etwa 20 % der ursprünglichen Substanz ausmachte.

Somit ist bewiesen, dass in der Wurzel der Bryonia alba, und zwar selbst noch, wenn sie Jahre lang trocken gelegen hat, zwei Glycoside statt eines enthalten sind, welche sich chemisch sehr scharf unterscheiden. Das erste derselben, welches ich als Bryonin bezeichnen will, und welches mit dem Bryonin von Merck identisch ist, ist in Aether unlöslich und durch Bleiessig schon aus verdünnter Lösung fällbar. Das zweite, welches ich als Bryonidin bezeichnen will, ist in Aether löslich, aber durch Bleiessig aus verdünnter Lösung nicht fällbar, oder wenigstens erst bei Zusatz von Ammoniak, wobei ja alle Glycoside niedergerissen werden. Das Bryonin von Walz ist mit keinem meiner beiden Glycoside identisch, sondern ist offenbar ein Gemisch. Es wird Sache des Pharmakologen von Heidelberg sein, die Richtigkeit dieser meiner Ansicht an dem dort befindlichen Originalpräparate von Walz zu prüfen. Sollte sich meine Annahme als richtig erweisen, so dürfte der Werth der von Walz aufgestellten Formel für das Bryonin und der der Spaltungsgleichung

$$\underset{\text{Bryonin von Walz}}{C_{48}H_{80}O_{19}} + 2H_2O = \underset{\text{Glycose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Bryoretin}}{C_{21}H_{35}O_7} + \underset{\text{Hydrobryoretin}}{C_{21}H_{37}O_8}$$

wohl auf Null sinken. Es ist Sache der Chemie, dann neue Verbrennungs- und Spaltungsanalysen vorzunehmen, die mir als Mediciner natürlich fern liegen.

Um aber doch die Richtigkeit meiner Angaben hinsichtlich der Darstellung beider Glycoside zu prüfen, veranlasste Prof. Kobert das Handelshaus Merck, die beiden Glycoside mit Anlehnung an folgende, von mir als praktisch befundene Angabe darzustellen: „Der alcoholische Auszug der Wurzel wird mit Bleiessig gefällt (wobei beide Glycoside in Lösung bleiben), das Filtrat durch Zusatz von Natriumsulfatlösung entbleit, filtrirt, der Alcohol durch Einengen auf dem Wasserbade

verjagt und die concentrirte wässrige Lösung mit Tannin gefällt. Der gerbsaure Niederschlag wird durch Kneten etwas mit Wasser gewaschen, in Alcohol gelöst, die Gerbsäure mit geschlämmtem Blei oder sonst wie entfernt, filtrirt und die so erhaltene alcoholische Lösung beider Glycoside mit viel Aether versetzt, wobei das Bryonidin in Lösung bleibt, während das Bryonin ausfällt."

Es gelang Merck sofort unter Zugrundelegung dieser Angaben zwei Glycoside darzustellen, von denen das eine mit meinem und dem schon früher von ihm gelieferten Bryonin identisch war, während das zweite, von ihm seitdem als Bryonidin in den Handel gebrachte, meinem Bryonidin entsprach. Damit ist der Beweis geliefert, dass meine Angabe betreffs der Existenz zweier Glycoside und der Methode ihrer Darstellung richtig ist. Die Angaben von Walz dürften also wohl als nicht ganz richtig nachgewiesen sein.

Es erübrigt jetzt noch die Eigenschaften des Bryonidins etwas genauer zu besprechen. Mein eigenes Bryonidin bildet eine hellgelbe, das von Merck eine röthlich-gelbliche, grobpulverige, in der Wärme zusammenbackende, nach Honig riechende, kratzend bitter schmeckende Masse, die in kaltem Wasser, falls nicht andere Stoffe aus der Bryoniawurzel anwesend sind, sehr wenig, in kochendem leichter, nämlich in ca. 40 Theilen Wasser, in absolutem Alcohol und in einem Gemisch von Alcohol und Aether sehr leicht löslich ist. Auch in reinem Aether, in Chloroform und in Amylalcohol ist das Bryonidin mit weingelber Farbe löslich. Benzin (Benzol) löst das Bryonidin ziemlich schwer in der Kälte, in kochendem Zustande leichter. In Petroleumäther ist das Bryonidin vollständig unlöslich. Beim Erhitzen schmilzt dieser Stoff und erstarrt zu einer rothen glasartigen, durchsichtigen Masse und ist dann noch viel schwerer in Wasser löslich. Es ist stickstofffrei.

In concentrirter Schwefelsäure und in Fröhde's Reagens ist es mit dunkelrother Farbe, in Vanadinschwefelsäure mit bläulich-rother löslich; in Salzsäure mit blassgelber Farbe, beim Erwärmen tritt Trübung ein. Concentrirte Salpetersäure löst die Substanz mit weingelber Farbe, beim Wasserzusatz entsteht in der Lösung ein weisser Niederschlag. In Ammoniak ist das Bryonidin ziemlich löslich, in Kali- und Natronlauge sehr wenig. Concentrirte wässrige Bryonidinlösung wird durch Natronlauge weiss gefällt.

Bleiessig lässt nur in der concentrirten kalten wässrigen Lösung des Bryonidins einen weissen, in der Siedehitze sich wieder auflösenden, auch in Alcohol löslichen Niederschlag entstehen. Mit Ammoniak versetzter Bleiessig giebt selbst in verdünnten Lösungen einen weissen, sehr voluminösen in der Siedehitze sich wieder auflösenden Niederschlag, der auch in Alcohol unlöslich ist. Auch wässrige Tanninlösung bewirkt in der wässrigen neutralen Lösung des Bryonidins eine sehr voluminöse, flockige weisse Fällung, die in der Siedehitze wieder verschwindet. In Weingeist, Kali und Sodalösung, so wie in Essigsäure ist dieser Niederschlag leicht löslich, auch in Tanninlösung löst er sich leicht auf; in Mineralsäuren und in Aether ist er unlöslich. Argentum nitr. bewirkt in der wässrigen Lösung des Bryonins eine Trübung. Essigsaures Thallium ruft keine Fällung hervor. Das Schulze'sche Reagens bewirkt in der wässrigen Bryonidinlösung einen

gelben, im Ueberschusse des Fällungsmittels sich wieder auflösenden Niederschlag.

Aus der wässrigen Lösung lässt sich das Bryonidin durch Aether, Chloroform und Amylalcohol ausschütteln, schlechter durch Benzin.

Durch verdünnte Schwefelsäure spaltet sich das Bryonidin in Zucker und in eine harzige Masse, die in Weingeist löslich ist. Der abgespaltene Zucker, als Traubenzucker nach Fehling bestimmt, beträgt ca. 25 % der zur Spaltung verbrauchten Substanz.

Nach einiger Zeit bekam ich noch ein Präparat von Merck zugeschickt, das mit dem Namen Bryonin belegt war, doch erwies es sich seinen physiologischen und chemischen Eigenschaften nach als mit dem Bryonidin vollkommen identisch, nur war es hellgelb, feinpulverig und brauchte nicht so lange gekocht zu werden, um sich in Wasser aufzulösen; sonst aber war es dem Bryonidin in jeder Hinsicht gleich, und ich bezeichne daher im Folgenden auch diesen Stoff als Bryonidin.

Werfen wir einen Rückblick auf die oben angegebenen Darstellungsmethoden der in der Zaunrübe enthaltenen Stoffe, so sehen wir, dass in dieser Wurzel, wie schon oben bemerkt wurde, zwei vollständig von einander verschiedene, stickstofffreie Glycoside, das Merck'sche Bryonin und das Bryonidin enthalten sind, die sich chemisch durch folgende Reactionen von einander unterscheiden:

1) Durch ihre Löslichkeit in Wasser: das Bryonin ist in kaltem Wasser leicht, in heissem sehr leicht löslich, das Bryonidin ist in kaltem Wasser nur sehr wenig, in heissem nur nach langem Kochen in 40 Theilen löslich.

2) Durch ihr Verhalten gegen absoluten Alcohol: das Bryonin ist in absolutem Alcohol in der Kälte kaum löslich, das Bryonidin dagegen sehr leicht; in kochendem sind beide leicht löslich. Die Angabe von Ernst Johannson[1], E. Schmidt[2] und von Beilstein[3], dass das Bryonin in Alcohol leicht löslich sei, bedarf also der Correctur.

3) Durch ihr Verhalten gegen Chloroform und Aether: Bryonin ist in diesen Lösungsmitteln vollständig unlöslich, Bryonidin dagegen sehr leicht. Nach Johannson wird Bryonin aus saurer Lösung von Benzin, Chloroform und Essigaether leicht aufgenommen.

4) Bryonin wird aus der alcoholischen Lösung durch Chloroform und Aether (im Ueberschusse) in Form eines weissen flockigen Niederschlages gefällt; die alcoholische Bryonidinlösung wird dagegen durch Chloroform und Aether nicht gefällt.

5) Das Bryonidin lässt sich aus wässriger Lösung durch Aether und Chloroform ohne Rücksicht auf die Reaction ausschütteln, das Bryonin nicht. Durch Amylalcohol und Benzin lassen sie sich beide ausschütteln.

6) Das Bryonidin wird durch das Schulze'sche Reagens aus der wässrigen Lösung in Form eines gelben Niederschlages gefällt; die Bryoninlösung wird durch dieses Reagens nicht verändert.

1) Inauguraldiss. Dorpat 1884.
2) Pharmac. Chemie, Bd. II, 1890, p. 1350.
3) Handb. d. org. Chem. Bd. III, 1890, p. 329.

Dagegen verhalten sich die Verbindungen beider Glycoside mit Tannin allen Reagentien gegenüber ganz überraschend ähnlich, und es kann daher dieses Fällungsmittel zu ihrer Trennung nicht verwendet werden. Auch Bleiessig liefert nur bei geschickter Anwendung eine Trennung beider. Die von Johannson angegebenen zwei Farbenreactionen (kirschrote Färbung mit Schwefelsäure und Selenschwefelsäure, blauviolette Färbung mit Vanadinschwefelsäure), welche für Bryonin charakteristisch sein sollen, lassen sich ganz ähnlich auch mit Bryonidin hervorrufen, sind übrigens bei beiden mehr braunroth als kirschroth resp. blauviolett.

Um beide Glycoside aus der Wurzel zum Zweck der quantitativen Bestimmung sicher und vollständig darzustellen, schlage ich noch folgende Methode neben der schon S. 156 besprochenen vor: Die Zaunrübe wird mit Alcohol ausgezogen, der alcoholische Auszug mit neutr. essigsaurem Blei versetzt und vom entstandenen Niederschlage abfiltrirt. Das alcoholische Filtrat wird mit ammoniakalischem Bleiessig versetzt, wodurch beide Glycoside vollständig niedergeschlagen werden. Der Niederschlag, mit Wasser angerührt, wird entbleit und bei vollkommen neutraler Reaction (nicht alkalischer!) in der Kälte vorsichtig mit wässriger Tanninlösung versetzt, wobei jeder Ueberschuss der Tanninlösung vermieden werden muss. Die entstandene Fällung wird in Weingeist gelöst. Die Gerbsäure wird durch Bleioxyd niedergeschlagen und durch Filtration entfernt. Das Filtrat enthält beide Glycoside gelöst, die nach Verdunstenlassen des Alcohols gewonnen werden. Um sie von einander zu trennen, werden sie in kochendem absoluten Alcohol aufgenommen, und die alcoholische Lösung nach dem Erkalten mit Aether im Ueberschusse versetzt, der dabei entstehende weisse Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und mit Aether gewaschen. Es besteht aus reinem Bryonin. Das Filtrat enthält das Merck'sche Bryonidin, und dieses kann durch Verdunstenlassen bei möglichst niederer Temperatur als gelbliche Masse erhalten werden.

Beide Glycoside sind exquisite Bitterstoffe für die Zunge; doch konnte ich den von Ramm constatirten Unterschied der Bitterkeit beider nicht finden; ich halte sie für ziemlich gleich bitter. Die äusserste Grenze der Bitterkeit beider scheint mir eine Verdünnung von 1 : 10000 zu sein.

C. Pharmakologischer Theil.

I. Bisherige Versuche.

Die S. 149 erwähnten Vergiftungen mit der Zaunrübe ermöglichten es schon den älteren Autoren, die Vergiftungserscheinungen am Menschen zu schildern. Das klinische Bild der Vergiftung soll sich nach Cornevin [1]) folgendermassen gestalten: der Patient bekommt

---

1) Ch. Cornevin, Des Plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent. Paris 1887, p. 360. — Fonssagrives, Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, T. XI, Paris 1870, p. 228.

tetanusartige Convulsionen; der Puls wird klein, unregelmässig, die Temperatur sinkt; der Stuhl ist angehalten, die Bauchdecken eingezogen; der Patient verfällt in Stupor, und endlich tritt der Tod unter den Erscheinungen der Cholera sicca ein. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind sehr unbedeutend und bestehen lediglich in einigen Ecchymosen auf die Darmschleimhaut. Von den bekannt gewordenen Fällen möchte ich zunächst den von Orfila[1]) anführen.

Orfila wurde zu einer Wöchnerin gerufen, deren Kind gestorben war, und welcher der Dorfchirurg zur Unterdrückung der Milchabsonderung einen Thee aus etwa 1 Unze Zaunrübenwurzel und 2 Pfund Wasser und ein Klystier aus einer conentrirten Abkochung derselben Wurzel verordnet hatte. Bei seiner Ankunft, die 4 Stunden nach dem Gebrauche des Mittels erfolgte, lebte die Kranke nicht mehr. Aus dem After waren Massen abgegangen, in denen die alten Weiber Stücke Nachgeburt eines früheren Kindes zu sehen glaubten, die Orfila aber als die Schleimhaut des Mastdarms erkannte. Die Section wurde nicht gestattet.

Einen weiteren tödtlichen Fall, welchen Pyl beobachtete, referire ich nach R. Christison[2]). Ein Mann hatte zwei Gläser des Wurzelaufgusses als Mittel gegen Wechselfieber getrunken und wurde bald von heftigem Leibschneiden und Purgiren befallen, dem nichts Einhalt zu thun vermochte und welches bald einen tödtlichen Ausgang nahm.

Pritchard[3]) erzählt einen Fall, wo die Beeren von Bryonia Tetanus erregten, der sich aber durch Opium beseitigen liess.

In dem Dispensatory of the United States[4]) finde ich noch folgende Citate für Bryoniavergiftungen, die ich jedoch nicht im Original nachzusehen vermochte: Pharmac. Journ. and Trans. 1858, p. 542; Lancet 9 May 1868; Brit. Med. Journ. 1883, II, p. 1067; Therap. Gaz. II, p. 35. Das sonst in der Vergiftungscasuistik recht zuverlässige Werk von Murray[5]) führt merkwürdiger Weise gar nichts über vorgekommene Bryoniavergiftungen an. — Ein kürzlich in Lothringen vorgekommener Vergiftungsfall mit tödtlichem Ausgang[6]) ist leider nicht veröffentlicht.

An Thieren wurden schon mehrfach Versuche angestellt, und zwar mit der Wurzel und mit Präparaten.

Nach den Versuchen von Collard de Martigny wirkt das Bryonin von Firnhaber und Brandes auf den Magen und auf Wunden ganz wie die Wurzel, nur weit energischer. In die Cavität der Pleura gebracht, verursacht es nach dem Berichte von Christison[7]) fibrinöse Pleuritis und raschen Tod.

Orfila stellte folgende Versuche mit der Wurzel an:

---

1) Lehrbuch der Toxikologie von Orfila, nach der 5. franz. Auflage bearbeitet von G. Krupp, 1853, Bd. II, p. 86. Der angeführte Fall ist entnommen aus der Gazette de santé 1816, 11. Sept.

2) Abhandlung über die Gifte. Weimar 1831, p. 621. Die Originalmittheilung findet sich in Neues Magazin I, 3. Stück, p. 557.

3) Siehe das Citat auf Seite 149.

4) XVI edition, Philad. 1889, p. 308. Der Text stammt von Wood.

5) Apparatus medicaminum, Gottingae 1793, I, p. 599.

6) Derselbe wurde von Prof. Woldemar von Schroeder begutachtet.

7) Referirt nach Nouv. Bibl. de Méd., Mai 1827, p. 221.



1) 10 g fein zerstossener trockener Wurzel wurden einem Hunde auf eine Oberschenkelwunde gepulvert. Nach 60 Stunden trat der Tod ein, ohne irgend welche Symptome ausser Schmerzen veranlasst zu haben. Die Section ergab nur eine Vereiterung der Wunde, sonst keine Veränderungen.

2) Einem kleinen kräftigen Hunde wurden 15 g Rad. Bryoniae per os applicirt und die Speiseröhre unterbunden. Nach 4 Stunden war das Thier noch ganz gesund; am nächsten Morgen aber wurde es todt gefunden. Die Section ergab in den Herzkammern geronnenes Blut; die Lungen waren blutreich, der Magen, der noch das ganze eingeführte Pulver enthielt, war von aussen stark geröthet, die Schleimhaut hochroth und zeigte hie und da schwärzliche, nicht geschwürige Flecken. Die Schleimhaut des Dickdarmes war stark entzündet.

3) Das Infus von 15 g Rad. Bryoniae wurde einem Hunde per os applicirt. Der Tod trat nach ca. 20 Stunden ein. Section: Das Herz theils durch geronnenes, theils durch flüssiges Blut ausgedehnt, die Magen- sowie die Mastdarmschleimhaut kirschroth, die anderen Gedärme fast normal.

Aus diesen Versuchen zieht Orfila folgenden Schluss: 1) Die Wirkung der Rad. Bryoniae kann ebenso von der Entzündung und Reizung des Nervensystems an der Applicationsstelle, als von ihrer Absorption (also vom Blute aus) abhängen. 2) Die Wurzel wirkt auf den Menschen ebenso wie auf Thiere. Ihre Wirkung, meint er, verdanke sie ihrem Gehalte an Bryonin.

Mit dem Breïn von Urbeanu hat Petrescu 1888 Versuche an Thieren angestellt. Hunde und Katzen vertragen es in Mengen von 1,4 g subcutan, ohne zu erkranken; 1,5 g wirkte bei Kaninchen und 0,15 — 0,20 bei Kröten toxisch. Die Wirkung bestand in einer Contraction der Capillaren so hochgradiger Art, dass die Circulation aufhörte. Dieselbe Wirkung liess sich an Kröten, Katzen, Kaninchen, Hunden, Mäusen und Fledermäusen mit der Bryonia selbst erzielen. Nähere Angaben über diese höchst auffallenden Versuche werden leider nicht gemacht.

Dies ist Alles, was ich über die Wirkung der Bryonia und ihrer wirksamen Bestandtheile auf Thiere auffinden konnte. Ueber die therapeutische Wirkung wird am Schlusse die Rede sein.

II. Eigne Versuche.

1. Experimente mit dem Bryonin.

Meine Versuche stellte ich anfangs mit dem bei Merck käuflichen Bryonin an, wiederholte sie aber dann mit dem selbst dargestellten.

Versuch 1. Ich applicirte einer Katze 0,1 Bryonin in wässriger Lösung (5 %) subcutan. Sie blieb ganz gesund. Nach 2 Tagen wurde derselben Katze 0,5 vom Merck'schen Bryonin (in 10 %) Lösung ebenfalls subcutan applicirt. Auch nach diesem Versuch blieb die Katze ganz gesund. Nach 3 Tagen, als ich mich überzeugte, dass die eben angegebenen Versuche ohne Wirkung auf die Katze geblieben sind, applicirte ich derselben Katze subcutan noch 1,0 g dieser Substanz. Es trat eine Eiterung an den Injectionsstellen ein, sonst aber keine Wirkung. Die Katze blieb am Leben. Ihr Gewicht betrug etwa 2 kg.

Versuch 2. Ich stellte jetzt Versuche an Fröschen an, indem ich ihnen bis 0,2 Bryonin in wässriger Lösung subcutan (also 6,0 pro kg) einspritzte; aber sie blieben gesund.

Ich überzeugte mich durch derartige Versuche sehr bald, dass dieser Stoff bei subcutaner Injection bei allen Thieren unwirksam ist. Ich applicirte ihnen daher diesen Stoff per os in den Magen.

Versuch 3. Bei einer Katze, der ich durch die Schlundsonde 1,0 g Merckschen Bryonin in wässriger Lösung in den Magen einbrachte, trat sehr bald Erbrechen ein. Die Katze blieb aber sonst vollständig gesund.

Um dieses Erbrechen zu vermeiden, wiederholte ich diesen Versuch an einem Kaninchen.

Versuch 4. 1,5 g Bryonin in wässriger Lösung wurden einem Kaninchen durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Das Kaninchen blieb aber ganz gesund.

Derartige Versuche in grösserer Zahl zeigten mir sehr deutlich, dass das Bryonin sowohl bei subcutaner als stomachaler Application vollständig wirkungslos ist; ich musste nun die intravenöse Application versuchen.

Versuch 5. Ich spritzte einer Katze 0,5 dieser Substanz in wässriger Lösung in die Vena jugularis. Die Katze blieb gesund. Nach 2 Tagen applicirte ich derselben Katze 1,0 g intravenös; es trat wieder keine Veränderung ein. Die Katze erholte sich sehr bald von dieser Operation und blieb gesund.

Ein Versuch am Williams'schen Apparate zeigte, dass dieser Stoff auch auf das isolirte Froschherz keine Wirkung ausübt. Ueber die Bedeutung der Stäbe der nachstehenden Tabelle verweise ich auf Seite 75.

Versuch 6.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 12 m.	43	5,0	
„ 13 m.	45	5,0	
„ 14 m.	40	5,0	
„ 15 m.	40	5,0	
„ 16 m.	42	4,5	
„ 17 m.	40	5,0	
„ 19 m.	40	5,0	Zusatz von Bryonin 1 : 2000 Blutflüssigkeit.
„ 20 m.	42	5,5	
„ 21 m.	40	5,0	
„ 22 m.	40	5,5	
„ 23 m.	40	5,0	
„ 26 m.	42	5,0	Zusatz von Bryonin 1 : 1000 Blutflüssigkeit.
„ 27 m.	40	5,0	
„ 28 m.	40	4,5	
„ 29 m.	42	5,2	
„ 30 m.	40	5,0	
„ 31 m.	38	5,0	
„ 32 m.	43	5,3	

Wir sehen also, dass trotz der sehr starken Concentration des Giftes keine sofortige Beeinträchtigung der Herzthätigkeit eingetreten ist. Eine Wiederholung dieses Versuches mit einstündiger Dauer der Einwirkung ergab dasselbe Resultat. Das Bryonin ist also ohne Einwirkung auf das Herz des Frosches.

Ich untersuchte ferner, ob dieser Stoff die Darmperistaltik aut irgend welche Weise zu beeinflussen im Stande ist.

Versuch 7. Einer curarisirten und durch künstliche Athmung am Leben erhaltenen Katze werden die Gedärme blosgelegt. Alsdann wird die Katze in den Wärmekasten gebracht und der Einwirkung verschiedener Stoffe unterworfen: 2 cc 10procentiger Lösung des Merck'schen Bryonins (= 0,2 g), in die Vena jugularis eingespritzt, übten gar keinen Einfluss auf die Darmperistaltik aus, während etwas Muscarinlösung, nach 15 Min. zur Controlle nachgespritzt, sofort eine gesteigerte peristaltische Bewegung, ja fast krampfhafte Contractionen der Gedärme hervorrief.

Aus diesen Versuchen, welche von Prof. Kobert auch auf Hunde ausgedehnt worden sind, ergiebt sich die bemerkenswerthe Thatsache, dass das bisher für so überaus giftig gehaltene Bryonin für Frösche, Katzen, Hunde und Kaninchen ungiftig ist und höchstens geringfügiges Erbrechen veranlasst. Auch auf das isolirte Herz und den freigelegten Darm liess sich keine Einwirkung nachweisen. Ob ein selbst dargestelltes, fast aschefreies, oder ein von Merck bezogenes Präparat benutzt wurde, änderte am Ausfall der Versuche nichts; es sind eben beide Präparate ungiftig. Auch die Art der Beibringung des Giftes war ohne Einfluss, indem die Thiere per os, subcutan, ja selbst vom Blute aus die Substanz gut vertrugen.

Dieses Ergebniss machte es wünschenswerth, die Rohdroge einer Prüfung auf ihre Giftigkeit zu unterziehen.

2. Versuche mit der getrockneten Radix Bryoniae albae L.

Da die litterarischen Angaben über die bei Menschen vorgekommenen Vergiftungen, die Giftigkeit der frischen Wurzel, die Versuche von Orfila aber auch die Giftigkeit der trockenen Wurzel ausser Zweifel zu setzen schienen, so bemühte ich mich, indem ich die chemische Untersuchung mit dem physiologischen Experimente verknüpfte, zunächst dem giftigen Stoffe der trockenen Wurzel auf die Spur zu kommen. Zur Verfügung stand mir eine von Gehe erhaltene, vorzüglich erhaltene trockene Waare. Ich benutzte dieselbe in gut zerkleinertem Zustande.

Versuch 8. Das concentrirte wässrige Decoct aus 50 g trockener Radix Bryoniae wurde einer Katze durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Nach ca. 10 Minuten trat Erbrechen auf; die Katze aber blieb am Leben und war schon nach 10 Stunden wieder normal.

Versuch 9. Das Decoct aus 10 g dieser Wurzel wurde bis auf 8 ccm eingedampft und einer Katze subcutan an mehreren Stellen applicirt. Die Katze zeigte anfangs keine Krankheitserscheinungen. Erst nach 3 Tagen traten zahlreiche Abscesse auf, und die Katze starb. Die Section ergab ausser den Abscessen nichts.

Der Tod ist hier wahrscheinlich durch die Eiterung eingetreten; wenigstens fehlten die für Bryoniavergiftung so specifischen Reizerscheinungen am Darm bei der Section gänzlich.

Um die grosse Menge Amylum und die anderen störenden Stoffe, welche das wässrige Decoct enthält, wegzuschaffen, versetzte ich eine Portion desselben mit neutralem essigsaurem Blei. Das Filtrat, entsprechend 100 g Rad. Bryoniae, wurde dann vollständig entbleit, neutral etwas eingedampft und filtrirt.

Versuch 10. Die nach der oben besprochenen Methode gewonnene Flüssigkeit wurde einer Katze intravenös applicirt. Die Katze blieb am Leben und zeigte keine auffallenden Krankheitserscheinungen.

Versuch 11. Eine eben so grosse Menge auf dieselbe Weise gewonnenen wässrigen Auszuges, also auch 100 g Wurzel entsprechend, wurde einer Katze per os applicirt. Nach ca. 10 Minuten trat Erbrechen ein, die Katze aber blieb am Leben.

Aus diesen Versuchen folgt, dass 100 g trockener Wurzel an das wässrige Decoct nicht einmal so viel wirksamer Substanz abgeben, dass damit eine 2 Kilo schwere Katze per os oder vom Blute aus vergiftet werden kann. Weitere Versuche, mit dem alcoholischen Auszuge aus der Radix Bryoniae angestellt, mussten jetzt zeigen, ob die Wurzel nach dem Trocknen überhaupt noch etwas giftiges enthält.

Versuch 12. 50 g fein zerstossener Wurzel wurden mit 80° Alcohol ausgezogen, der Alcohol abgedampt, und der Rückstand mit kaltem Wasser aufgenommen und einer 2,3 Kilo schweren Katze per os applicirt. Die Katze erbrach, blieb aber sonst gesund.

Um die Eventualität des Erbrechens auszuschliessen, stellte ich denselben Versuch mit einem Kaninchen an.

Versuch 13. Der mit heissem Wasser angerührte Rückstand aus dem alcoholischen Auszuge von 100 g Rad. Bryonia wurde einem 2,1 Kilo schweren Kaninchen in den Magen eingeführt. Das Kaninchen wurde sofort matt, frass nicht, hockte regungslos, fiel nach 3 Stunden um und wurde nach 4 Stunden todt gefunden. Die Section ergab eine Röthung und Schwellung der Magenschleimhaut, sonst keine Veränderungen.

Ich zog nun wieder 100 g Rad. Bryoniae mit Weingeist aus, dampfte den Alcohol ab, nahm den Rückstand heiss mit Wasser auf, fällte mit Bleizucker, filtrirte sofort ab, entbleite das Filtrat, dampfte es etwas ein und neutralisirte es.

Versuch 14. Ich spritzte die ganze Menge, warm filtrirt, einem Kaninchen von 1,1 Kilo in die Vena jug. Ausser Mattigkeit zeigte das Thier nach dem Losbinden keine Vergiftungserscheinungen. Aber nach 1 Stunde trat der Tod unter leichten Zuckungen ein. Die Section ergab eine Schwellung der Darmschleimhaut, namentlich im Dickdarm.

Durch diese Versuche ist der Beweis erbracht, dass das in Wasser direct Lösliche aus 100 g trockener Bryoniawurzel an Katzen wirkungslos ist; das in Alkohol Lösliche und nach dem Verdunsten des letzteren mit warmem Wasser Aufgenommene aus derselben Menge Wurzel wirkt dagegen bei mittelgrossen Kaninchen vom Magen und vom Blute aus tödtlich.

Prof. Kobert hat den Versuch dann mit der letztgenannten Substanz an Katzen wiederholt: bei Einführung per os bekam er wie ich nur Erbrechen, bei Einführung ins Blut trat dagegen spätestens nach sechs Stunden der Tod ein und die Section ergab unzweifelhafte Entzündungserscheinungen an verschiedenen Stellen des Darmcanals.

Wie ist nun dieses verschiedene Verhalten zu deuten? Die Antwort auf diese Frage liefert uns das im chemischen Theile Besprochene. In den wässrigen Auszug geht eben nur das in Wasser gut lösliche Bryonin über, welches wir schon S. 162 als gänzlich unwirksam kennen gelernt haben; in den alcoholischen dagegen

geht das Bryonidin über, welches, wenn es einmal extrahirt ist, in warmem Wasser namentlich bei Anwesenheit von Bryonin gelöst bleibt. Die Vergiftungserscheinungen sind offenbar nur auf dieses zu beziehen, und wir haben daher jetzt eine weitere Versuchsreihe mit Bryonidin anzustellen, um diese Vermuthung zur Gewissheit zu erheben.

3. Experimente mit Bryonidin.

a. Allgemeinerscheinungen bei der Bryonidinvergiftung.

1. Die ersten Versuche bezogen sich auf **Warmblüter**, und zwar hauptsächlich auf Katzen. Von Prof. Kobert wurde später constatirt, dass Hunde sich ganz analog verhalten. Mit Kaninchen habe ich wenigstens einige Experimente ebenfalls angestellt.

Versuch 15. Ich spritzte einer Katze von 2,2 Kilo 0,5 g selbst dargestelltes Bryonidin in warmer wässriger Lösung langsam in die Vena jug. Während der Injection war die Katze ganz unruhig, nach der Operation wurde sie ruhig und lag bald matt und bewegungslos da. Nach 2 Stunden trat der Tod unter fortschreitender Lähmung ein. Die Section ergab eine geringe Schwellung und Röthung des Dickdarmes und des unteren Theiles des Ileum.

Versuch 16. Ein Kaninchen, 1,1 Kilo schwer, erhielt 0,37 g dieses Bryonidins in wässriger Lösung intravenös eingespritzt. Nach der Injection liegt das Kaninchen matt und frisst nicht. Nach 12 Stunden erfolgte der Tod unter Lähmungserscheinungen. Die Section ergab eine leichte Schwellung und Röthung des ganzen unteren Theils des Darmcanals, die anderen Organe ganz normal.

Versuch 17. Einer Katze von 2400 g wird 0,8 g von Merck bezogenes Bryonidin in Form einer Schüttelmixtur in den Magen eingeführt. Nach einigen Minuten stellen sich Brechbewegungen ein. Die Katze erbricht 3—4 Mal, dann scheint sie matt und kraftlos zu werden, da sie nun nicht im Stande ist, sich auf den Beinen aufrecht zu erhalten; sie liegt vielmehr ganz ruhig. Nach 4 Stunden erfolgt ohne Krämpfe der Tod. Die Section ergiebt eine nicht sehr hochgradige Entzündung und Röthung der Magenschleimhaut, dagegen starke Röthung, Schwellung und Ecchymosirung des Duodenums und des Dickdarms.

Versuch 18. Eine alcoholische Lösung von 0,4 Bryonidin Merck wird mit Wasser verdünnt und einer Katze von 1200 g durch die Schlundsonde in den Magen eingebracht. Kein Erbrechen, deutlich ausgesprochene Mattigkeit und Abgeschlagenheit. Tod nach 8 Stunden. Bei der Section erwies sich der Magen wenig verändert; die Dickdarmschleimhaut war unbedeutend entzündet.

Der Unterschied in dem Sectionsbefunde der beiden letzten Versuche lässt sich dadurch erklären, dass die in Form von Emulsion eingeführte Substanz nicht so leicht resorbirt werden konnte und daher längere Zeit im Darmcanal verbleiben musste, als die alcoholische Lösung, die infolge von rascher Absorption nicht genügend Zeit hatte, örtliche Erscheinungen hervorzurufen. Wir sehen also, dass die Magen-Darmschleimhaut bei stomachaler Application Veränderungen zeigt, die um so deutlicher ausgesprochen sind, je langsamer die Resorption vor sich geht.

Ein Versuch am Kaninchen, bei welchem die Resorption vom Magendarmtractus aus ja langsamer von Statten geht, als bei Katzen, zeigte demgemäss die Reizung der Schleimhaut viel deutlicher ausgesprochen als eine gleich schwere Katze sie bei gleich grosser Dose zeigt.

Versuch 19. Einem Kaninchen von 1800 g wird 0,6 Bryonidin in wässriger Suspension durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Die Vergiftungserscheinungen sind Mattigkeit und Schwäche, Durchfall trat nicht ein. Tod nach

ca. 9 Stunden. Die Section ergab Röthung der Magenschleimhaut, sowie Röthung, starke Schwellung und ausgiebige Ecchymosirung einiger Partien der Darmschleimhaut.

Versuch 20. Eine Katze von 2500 g bekommt 0,65 Bryonidin in warmer wässriger Lösung in die Vena jugul. eingeführt. Die Einspritzung dauert $^3/_4$ Stunden; während dieser Operation ist die Katze unruhig; nach der Injection zeigt sie Mattigkeit, Speichelfluss und allmählig zunehmende Schwäche; nach 1 Stunde ist sie nicht mehr im Stande sich aufrecht zu erhalten. Der Tod trat nach 2 Stunden ein, dabei sistirte die Athmung viel früher als der Herzschlag, der zur Zeit des Aufhörens der Athmung noch ganz regelmässig war. Die Section ergab keine Veränderung der Magenschleimhaut, wohl aber eine unbedeutende Röthung und Schwellung des unteren Theils des Dünndarmes und des Dickdarmes.

Versuch 21. Einer Katze von 2100 g wird 0,45 g Bryonidin in wässriger Lösung in die Vena jug. eingespritzt. Während der Injection war die Katze sehr unruhig, nach derselben liegt sie ganz ruhig, ist aber nicht im Stande sich aufzurichten. Nach 5 Stunden erfolgte der Tod. Die Section ergab keine Veränderung der Magenschleimhaut, wohl aber starke gallige Verfärbung des Duodenum und unbedeutende Röthung und Schwellung des Dickdarmes.

Versuch 22. Einer Katze von 1900 g wird 0,38 g Bryonidin in warmer wässriger Lösung intravenös applicirt. Während der Operation, die etwa 1 Stunde dauerte, war die Katze sehr unruhig, nach derselben lag sie ruhig, aber kraftlos. Nach noch 50 Minuten fing sie an unregelmässig zu athmen, der Herzschlag blieb aber ganz normal. Nach einigen weiteren Minuten sistirte die Athmung vollständig. Der Herzschlag war noch 2 Minuten später zu fühlen. Die Section ergab nur unbedeutende Röthung und Schwellung des Dickdarmes.

Diese Versuche zeigen, dass unsere S. 165 ausgesprochene Vermuthung in der That richtig ist: die nach Einführung von trockner Bryoniawurzel oder von Auszügen aus dieser in den Magen auftretenden Vergiftungserscheinungen sind auf den Gehalt derselben an Bryonidin zu beziehen und lassen sich in gleicher Weise auch durch Einspritzung von Bryonidin in den Magen, ja selbst ins Blut hervorrufen und zwar sowohl bei Pflanzen- als bei Fleischfressern. Mein Commilitone Henricus Wolodzko,[1]) dessen Versuche ich im therapeutischen Theile zu besprechen haben werde, hat also Recht, wenn er schon vor 33 Jahren den Ausspruch that: „ne illud quidem probatum est, num Bryonia soli bryonino efficacitatem suam debeat necne.“ Sie verdankt ihre Wirksamkeit überhaupt nicht dem Bryonin, sondern dem Bryonidin.

Da die oben angeführten Versuche alle mit 0,2—0,3 g Substanz pro Kilo Thier angestellt wurden, so bemühte ich mich festzustellen, ob auch noch kleinere Dosen wirksam seien.

Versuch 23. Einer Katze von 2,3 Kilo wurde 0,17 g Bryonidin intravenös applicirt; während der Injection war die Katze etwas unruhig, nach der Operation erholte sie sich sehr bald und blieb am Leben.

Dieser Versuch zeigt, dass 0,07 Bryonidin pro Kilo bei Katzen vom Blute aus kaum schädlich ist. Ich wiederholte daher den Versuch mit 0,1 pro Kilo.

Versuch 24. Einer Katze von 1,6 Kilo wird 0,15 g Bryonidin in wässriger Lösung intravenös eingespritzt. Die Katze schien nach der Operation etwas matt zu sein, doch erholte sie sich schliesslich und blieb am Leben.

---

1) De materiis ad elaterii ordinem pertinentibus quaedam disquisitiones. Dissertatio inauguralis, Dorpati Livonorum 1857, p. 22.

Diese Versuche zeigen also, dass die tödtliche Dosis des Bryonidins vom Blute aus bei Katzen mehr als 0,1 pro kg, nämlich fast 0,2 g pro Kilo Thier beträgt. Bei 0,2 tritt stets der Tod ein.

2. Auch an **Kaltblütern,** und zwar an Fröschen stellte ich Versuche mit dieser Substanz an, will jedoch der Kürze halber über sie nur summarisch berichten: 0,02 g genügten einen kräftigen Frosch sicher zu tödten, kleinere Dosen aber nicht mehr constant. Pro Kilo Frosch ist also die tödtliche Dosis bei Subcutaninjection ca. 0,6 g. Die Vergiftungserscheinungen bestehen lediglich in centraler Lähmung. Das Bryonin ist also für Warmblüter und für Kaltblüter ungiftig, das Bryonidin aber wirkt auf beide giftig, ja tödtlich.

b. Wirkung des Bryonidins auf das Blut.

Da von Petrescu bei der Bryoniavergiftung ein fast vollständiges Aufhören der Circulation wahrgenommen worden ist, so konnte man auf die Vermuthung kommen, Bryonidin wirke in der Weise des Ricins [1]) blutcoagulirend, nur schneller als dieses. Bei diesbezüglichen Versuchen konnte ich jedoch feststellen, dass das Bryonidin auf die Gerinnung des defribinirten und des undefibrinirten Blutes ohne Einwirkung ist. Auch auf die rothen Blutkörperchen und auf gelöstes oder ungelöstes Haemoglobin liess sich kein schädlicher Einfluss nachweisen. Ueber die Anordnung dieser Versuche verweise ich auf das S. 73—74 Gesagte.

c. Wirkung des Bryonidins auf das Froschherz.

Versuch 25. Einem am Froschbrettchen befestigten Frosche wurde ein Herzfenster eingeschnitten und die Pulzfrequenz vor und nach der Vergiftung beobachtet.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 36 m.	39	Thier noch unvergiftet.
„ 37 m.	40	
„ 38 m.	40	
„ 39 m.	39	
„ 40 m.	39	
„ 42 m.	38	0,02 Bryonidin subcutan eingespritzt.
„ 43 m.	38	
„ 44 m.	39	
„ 45 m.	39	
„ 48 m.	38	Nochmals 0,02 Bryonidin subcutan.
„ 49 m.	38	
„ 50 m.	38	
„ 51 m.	37	
„ 52 m.	38	
„ 53 m.	38	

1) H. Stillmark, über Ricin. Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat, hrsgbn. von Prof. R. Kobert, drittes Bändchen 1889, p. 59.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 57 m.	38	0,02 Bryonidin in wässriger Lösung direct aufs
„ 58 m.	39	Herz gebracht.
„ 59 m.	37	Es besteht schon starke Parese der Glieder.
1 h. — m.	38	
„ 1 m.	38	
„ 2 m.	38	Thier völlig gelähmt.
„ 3 m.	36	
„ 4 m.	37	Muskeln und periphere Nerven reagiren noch
„ 5 m.	37	gut auf elektrische Reize.

Dieser Versuch zeigt, dass zu einer Zeit, wo das Bryonidin das Centralnervensystem bereits völlig gelähmt hat, das Herz noch keine Vergiftungssymptome erkennen lässt.

Versuch 26. **Wirkung des Bryonidins auf das ausgeschnittene Froschherz, untersucht am Williams'schen Apparate. Anordnung wie auf Seite 75.**

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
9 h. 46 m.	30	4,0	Durchströmung mit normaler Blut-
„ 47 m.	30	3,0	flüssigkeit.
„ 48 m.	30	3,0	
„ 49 m.	30	3,0	
„ 50 m.	36	3,0	
„ 51 m.	36	4,0	
„ 52 m.	36	4,0	
„ 53 m.	36	4,0	
„ 54 m.	36	4,0	
„ 55 m.	36	4,0	Zusatz von Bryonidin 1 : 10000 Blut-
„ 56 m.	36	4,0	flüssigkeit.
„ 57 m.	36	4,0	
„ 58 m.	36	4,0	
„ 59 m.	36	4,0	
10 h. — m.	36	4,0	Zusatz von Bryonidin 1 : 5000 Blut-
„ 1 m.	36	4,0	flüssigkeit.
„ 2 m.	36	4,0	
„ 3 m.	36	4,0	
„ 4 m.	36	4,0	
„ 5 m.	36	4,0	
„ 6 m.	36	4,0	
„ 7 m.	24	3,0	Zusatz von Bryonidin 1 : 2500 Blut-
„ 8 m.	24	3,0	flüssigkeit.
„ 9 m.	24	3,0	
„ 10 m.	22	3,0	
„ 11 m.	22	3,0	
„ 13 m	20	3,0	
„ 14 m.	20	3,0	
„ 15 m.	14	3,0	
„ 16 m.	10	3,0	Wir sehen eine starke Abnahme der
„ 17 m.	10	3,0	Frequenz des Herzschlages.
„ 18 m.	10	3,0	
„ 19 m.	10	3,0	
„ 20 m.	10	3,0	
„ 21 m.	10	3,0	
„ 23 m.	10	3,0	
„ 24 m.	10	3,0	Es wird Atropin 1 : 100000 zugesetzt,
„ 25 m.	10	3,0	um zu sehen, ob diese Frequenz-
„ 26 m.	10	3,0	abnahme durch Reizung d. hemmen-
„ 27 m.	10	3,0	den Ganglien hervorgebracht ist.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 28 m.	8	3,0	Kein Erfolg, daher weiterer Zusatz von Bryonidin 1 : 2000 Blutfl.
„ 29 m.	8	3,0	
„ 30 m.	8	3,0	
„ 31 m.	6	3,0	
„ 32 m.	6	3,0	
„ 33 m.	6	2,0	Die Systole ist sehr schwach.
„ 34 m.	6	2,0	
„ 37 m.	5	2,0	
„ 38 m.	4	2,0	
„ 39 m.	4	2,0	Das vergiftete Blut wird entfernt, und das Herz mit unvergifteter frischer Blutfl. durchströmt.
„ 40 m.	3	1,0	
„ 45 m.	10	—	
„ 46 m.	16	—	
„ 47 m.	16	3,0	
„ 48 m.	16	3,0	
„ 49 m.	16	3,0	Die Systole wird kräftiger.
„ 50 m.	16	3,5	Zusatz von Bryonidin 1 : 1000 Blutflüssigkeit.
„ 52 m.	8	0	
„ 53 m.	8	0	
„ 54 m.	6	0	
„ 55 m.	6	0	
„ 58 m.	4	0	
11 h. — m.	4	0	

Aus diesem Versuche und anderen ähnlichen glaube ich den Schluss ziehen zu dürfen, dass unsere Substanz nur in ungeheuern Dosen auf das Froschherz einen deletären Einfluss ausübt, dass die dabei auftretende Pulsverlangsamung aber nicht etwa auf muscarinartiger Reizung der hypothetischen Hemmungsganglien beruht, sondern auf Schwächung des musculomotorischen Apparates. Diese Wirkung lässt sich jedoch nur am isolirten Herzen erzielen und kann als Erklärung des Todes ganzer Frösche nach der Bryonidinvergiftung nicht herangezogen werden; der Tod erfolgt bei diesen vielmehr, wie Versuch 25 und andere ähnliche zeigen, durch Lähmung des Centralnervensystems.

Auch bei Warmblütern tritt der Tod nicht durch Lähmung der Herzthätigkeit ein, da ich bei allen meinen Versuchen, wo ich den Moment des Todes der Thiere beobachten konnte, den Herzschlag die Athmung überdauern sah, und da ich die Herzthätigkeit bis zum Eintritte des Todes nur wenig verändert fand.

d. Wirkung des Bryonidins auf die Gefässe.

Um den Einfluss des Bryonidins auf die Gefässe kennen zu lernen, wandte ich die von Kobert[1] und seinem Schüler Thomson[2]) benutzten Durchströmungsmethoden der überlebenden Warmblüterorgane und des Frosches.

1) Ueber Beeinflussung der periph. Gefässe durch pharmak. Agentien: Archiv für exper. Path. und Pharm. Bd. XXII, p. 77.

2) Ueber Beeinflussung der periph. Gefässe durch pharmakol. Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

1. Die **Froschdurchströmungen** wurden mit der Sidney-Ringer'schen Flüssigkeit gemacht, welche folgende Zusammensetzung hat:

			Sidney-Ringer'sche Flüssigkeit.
1000 ccm	0,75 procent.	Kochsalzlösung	
50 „	0,25 „	Chlorcalciumlösung	
2,5 „	0,5 „	Natrium-bicarbonatlösung	
7,5 „	1,0 „	Chlorkaliumlösung	

Versuch 27. Einem Frosche werden Gehirn und Rückenmark durch einen glühenden Draht zerstört, das Herz freigelegt, und eine Glaskanüle durch den eröffneten Ventrikel hindurch in den Bulbus Aortae eingeführt. Die Beschreibung des mit der Kanüle verbundenen Apparates siehe bei Thomson l. c. p. 39.

T.	Q.	Durchströmung mit
12 h. 19 m.	6	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 20 m.	6	
„ 21 m.	7	
„ 22 m.	7	
„ 23 m.	7	
„ 24 m.	7	
„ 25 m.	7	
„ 26 m.	7	
„ 27 m.	7	
„ 28 m.	7	
„ 29 m.	7	
„ 30 m.	7	
„ 31 m.	7	
„ 32 m.	10	Bryonidin 1 : 3000 Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 33 m.	17	
„ 34 m.	17	
„ 35 m.	18	
„ 36 m.	18	
„ 36 m.	18	
„ 37 m.	17	
„ 38 m.	17	
„ 39 m.	16	
„ 40 m.	16	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 41 m.	16	
12 h. 42 m.	16	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 43 m.	11	
„ 44 m.	11	
„ 45 m.	10	
„ 46 m.	10	
„ 47 m.	8	
„ 48 m.	8	
„ 49 m.	8	
„ 51 m.	12	Bryonidin 1 : 2000 Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 52 m.	17	
„ 53 m.	17	
„ 54 m.	19	
„ 55 m.	19	
„ 56 m.	20	
„ 57 m.	19	
„ 58 m.	19	
1 h. — m.	10	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 2 m.	10	
„ 3 m.	10	
„ 4 m.	10	
„ 5 m.	9	
„ 6 m.	8	
„ 7 m.	8	
„ 9 m.	8	
„ 10 m.	8	

Versuch 28.
Gehirn und Rückenmark erhalten.

T.	Q.	Durchströmung mit
10 h. 30 m.	10	normaler Ringer'scher Flüssigkeit
„ 31 m.	10	
„ 32 m.	10	
„ 33 m.	10	
„ 34 m.	10	
„ 37 m.	10	Bryonidin 1 : 3500 Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 38 m.	20	
„ 39 m.	22	
„ 40 m.	22	
„ 41 m.	20	
„ 42 m.	20	
10 h. 43 m.	20	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 44 m.	20	
„ 45 m.	15	
„ 46 m.	9	
„ 47 m.	12	
„ 48 m.	12	
„ 49 m.	12	
„ 50 m.	12	
„ 51 m.	12	
10 h. 53 m.	12	Bryonidin 1 : 2000 Ringer'scher Flüss.
„ 54 m.	15	

T.	Q.	Durchströmung mit	T.	Q.	Durchströmung mit
10 h. 55 m.	25	Bryonidin 1 : 2000 Ringer'scher Flüssigkeit.	11 h. 4 m.	18	normaler Ringer'scher Flüssigkeit.
„ 56 m.	23		„ 5 m.	13	
„ 57 m.	24		„ 6 m.	9	
„ 58 m.	24		„ 7 m.	14	
„ 59 m.	24		„ 8 m.	12	
11 h. — m.	24		„ 9 m.	12	
„ 1 m.	24		„ 10 m.	12	
			„ 11 m.	12	

Diese Versuche zeigen, dass das Bryonidin die Gefässe von Fröschen mit und ohne Gehirn und Rückenmark stark erweitert, niemals aber verengert, wie man nach Petrescu vermuthen sollte.

2. Die **Durchströmung von Warmblüterorganen** wurde in derselben Weise vorgenommen, wie dies S. 72 besprochen ist, nur wurde keine Kalbs- sondern zunächst eine Ochsenniere benutzt.

Versuch 29.

Ochsenniere und Blut desselben Thieres.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 8 m.	75	Normales Blut.
„ 9 m.	75	
„ 10 m.	75	
„ 11 m.	75	
„ 12 m.	73	
„ 13 m.	60	
„ 14 m.	60	
„ 15 m.	60	
„ 18 m.	90	Bryonidin 1 : 2000 Blut.
„ 19 m.	90	
„ 21 m.	80	Normales Blut.
„ 22 m.	55	
„ 23 m.	50	
„ 24 m.	55	
„ 27 m.	62	Bryonidin 1 : 2000 Blut.
„ 28 m.	75	
„ 29 m.	51	Normales Blut.
„ 30 m.	43	
„ 31 m.	40	
„ 34 m.	45	Bryonidin 1 : 2000 Blut.
„ 35 m.	50	
„ 36 m.	30	Normales Blut.
„ 37 m.	30	
„ 38 m.	30	

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 39 m.	40	Bryonidin 1 : 1000 Blut.
„ 40 m.	80	
„ 41 m.	80	
„ 42 m.	65	Normales Blut.
„ 43 m.	25	
„ 44 m.	25	
„ 45 m.	20	
„ 46 m.	20	
„ 47 m.	20	
„ 48 m.	16	

Dieser Versuch zeigt deutlich, dass unsere Substanz in grosser Dosis beim Durchströmungsversuche schon in den ersten Minuten eine Erweiterung der Nierengefässe herbeiführt. Wirkt die Substanz nun nur auf die Nierengefässe, oder werden auch andere Gefässprovinzen von ihr beeinflusst? Um Klarheit über diese Frage zu gewinnen, durchströmte ich eine Ochsenmilz.

Versuch 30.

Ochsenmilz und Blut desselben Thieres.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 57 m.	40	Normales Ochsenblut.
„ 58 m.	40	
„ 59 m.	35	
4 h. — m.	35	
„ 1 m.	35	
„ 2 m.	30	Bryonidin 1 : 5000 Blut.
„ 3 m.	20	
„ 4 m.	10	Normales Blut.
„ 5 m.	10	
„ 10 m.	10	
„ 11 m.	10	
„ 12 m.	20	Bryonidin 1 : 5000 Blut.
„ 13 m.	22	
„ 15 m.	15	Normales Blut.
„ 16 m.	10	
„ 17 m.	10	
„ 18 m.	12	
„ 19 m.	22	Bryonidin 1 : 2500 Blut.
„ 20 m.	20	

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 23 m. „ 24 m. „ 25 m.	14 12 12	Normales Blut.
„ 26 m. „ 27 m. „ 28 m.	12 18 24	Bryonidin 1 : 2500 Blut.
„ 29 m. „ 30 m. „ 31 m.	10 10 8	Normales Blut.
„ 33 m. „ 34 m. „ 35 m.	8 13 14	Bryonidin 1 : 2500 Blut.
„ 36 m. „ 37 m. „ 38 m.	8 8 8	Normales Blut.
„ 39 m. „ 40 m. „ 41 m.	12 12 13	Bryonidin 1 : 2225.
„ 42 m. „ 43 m. „ 44 m. „ 45 m.	10 11 10 10	Normales Blut.
„ 46 m. „ 47 m.	15 30	Bryonidin 1 : 1000.
„ 49 m. „ 50 m. „ 51 m. „ 52 m. „ 53 m.	20 20 20 15 15	Normales Blut.
„ 56 m.	22	Bryonidin 1 : 1000 Blut.
„ 57 m. „ 58 m. „ 59 m. 5 h. — m. „ 1 m.	16 12 13 12 12	Normales Blut.
„ 2 m. „ 3 m. „ 4 m.	20 18 22	Bryonidin 1 : 1000.

Wir sehen also, dass auch die Milzgefässe vom Bryonidin in grossen Dosen im Sinne einer Erweiterung beeinflusst werden. Jetzt galt es nachzuforschen, ob bei kleinen Dosen die Wirkung etwa umgekehrt ist. Ein zu diesem Behufe von Prof. Kobert angestellter Versuch (Nr. 31) zeigte jedoch, dass schon bei einer Verdünnung des Giftes auf 1 : 10000 Blut gar keine Wirkung mehr stattfindet und bei 1 : 5000 noch schwache Erweiterung der Gefässe eintritt. Wir müssen also sagen, dass für die von Petrescu gemachte Angabe, dass die Bryonia enorme Gefässcontraction verursache, sich an überlebenden durchströmten Organen kein Beleg finden lässt, ja dass diese Versuche eher für das Gegentheil sprechen, indem sowohl an Kaltblütern wie an verschiedenen Organen von Warmblütern sich eine recht erhebliche Erweiterung der Gefässe nachweisen liess. Indessen könnte Petrescu trotzdem noch Recht haben, indem z. B. die Mittel aus der Gruppe der Keratoplastica wie namentlich Ichthyol bei der Durchströmung stets Erweiterung, an der Haut kranker, damit behandelter Patienten aber Verengerung der Gefässe ergeben, die erst bei übermässiger Anwendung in Erweiterung umschlägt. Da nun aber Petrescu die Verengerung auch bei gesunden Thieren nach Vergiftung mit Bryoniapräparaten ausnahmslos gesehen hat, so musste der Blutdruckversuch von mir zur Entscheidung dieser Frage herangezogen werden: ergiebt er Steigerung, so hat Petrescu Recht; ergiebt er keine, so wird den Petrescu'schen Thierversuchen damit der Boden entzogen, denn starke allgemeine Gefässcontraction bis zum Stocken der Circulation ist ohne Blutdrucksteigerung undenkbar.

e. Wirkung des Bryonidins auf den Blutdruck.

Versuch 32. Ein Hund von 8 kg wird aufgebunden, tracheotomirt und in die Carotis und Jugularis Canülen eingeführt. Die erstere dient zur Verbindung mit dem Manometer, die letztere zur Injection des 2,5procentig gelösten Giftes. R. = Respiration pro Minute; Bd. = Blutdruck.

T.	P.	R.	Bd.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.	120	48	140—145	Thier noch ganz normal.
„ 36 m.	120	48	140	
„ 37 m.	116	48	140	
„ 38 m.	120	48	140—150	
„ 39 m.	120	48	140	
„ 40 m.				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 41 m.	120	50	140—150	
„ 42 m.	116	50	140	
„ 43 m.	120	48	140	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 44 m.	120	—	140—150	
„ 45 m.	120	46	140	
„ 46 m.	118	48	140	
„ 47 m.	120	62	140	
„ 48 m.	90	46	140	
„ 49 m.	90	46	150—160	Tiefe Inspirationen.

T.	P.	R.	Bd.	Bemerkungen.
11 h. 50 m.	116	42	140	Inject. von 0,06 Bryonidin.
„ 51 m.	99	48	150—160	Dyspnöe.
„ 52 m.	108	42	140—150	
„ 53 m.	120	46	150	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 54 m.	120	50	140	
„ 55 m.	120	50	140	
„ 56 m.	120	48	140	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 57 m.	112	48	140—150	
„ 58 m.	116	42	140	
„ 59 m.	120	46	140	
12 h. — m.	116	46	140	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 1 m.	120	50	140	
„ 2 m.	120	46	140	
„ 3 m.	122	45	140—145	
„ 4 m.	116	46	140	
„ 5 m.	116	48	140	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 6 m.	120	48	140	
„ 7 m.	120	50	140—150	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 8 m.	120	50	140	
„ 9 m.	116	50	140	
„ 10 m.	120	48	140—150	
				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 11 m.	116	48	140	
„ 12 m.	108	46	140	
„ 13 m.	116	48	140	
				Inject. von 0,09 Bryonidin.
„ 14 m.	120	48	140	
„ 17 m.	108	40	140—150	Dyspnöe.
„ 18 m.	116	40	140—155	
„ 19 m.	116	48	140	
				Inject. von 0,09 Bryonidin.
„ 23 m.	116	48	150—155	
„ 25 m.	116	40	140	Gurren im Darme.
„ 26 m.	116	40	140	
„ 29 m.	116	48	140	
„ 30 m.				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 31 m.	120	44	140	
„ 35 m.	120	48	140	
„ 36 m.	116	50	140	
„ 37 m.	120	50	140	
„ 40 m.				Inject. von 0,06 Bryonidin.
„ 41 m.	116	44	140	
„ 42 m.	120	48	140—145	Der Hund ist unruhig.
„ 43 m.	116	48	140	
„ 47 m.				Inject. von 0,12 Bryonidin.
„ 48 m.	120	50	140	
„ 51 m.	120	48	140	
„ 53 m.				Inject. von 0,03 Bryonidin.
„ 54 m.	116	48	145	
1 h. 20 m.	120	50	140	
„ 25 m.	120	48	140	
„ 45 m.	120	48	140	

Der Hund, welcher übrigens am Leben blieb, bekam also mehr als 0,7 Substanz intravenös eingespritzt, und doch blieb der Blutdruck die ganze Zeit (der Versuch dauerte $2^1/_2$ Stunden) constant normal. Auch die Pulsfrequenz und Respiration erlitten keine wesentliche Veränderung. Ich glaube aus diesem Versuche entnehmen zu können, dass das Bryonidin in nicht tödtlichen Dosen am lebenden Thiere keine Blutdrucksveränderung hervorruft, womit die Petrescu'sche Theorie für das Bryonidin als nicht zu Recht bestehend nachgewiesen ist. Versuche mit dem Breïn anzustellen waren mir leider unmöglich, da weder die Darstellung dieser Substanz bekannt, noch sie im Handel käuflich ist.

f. Einwirkung des Bryonidins auf den Intestinaltractus.

Da die Zaunrübe in den früheren Jahrhunderten bei den Aerzten ein sehr beliebtes Abführmittel war und noch jetzt als solches beim Volke im Rufe steht, so war es mir natürlich sehr wichtig, den Einfluss des Bryonidins auf die Darmperistaltik zu studiren, da das andere Glycosid, wie wir gesehen haben (Versuch 7), die Darmperistaltik gar nicht beeinflusst. Auch dieser Versuch (Nr. 33) wurde, wie der oben angegebene ausgeführt; aber es wurde auch dasselbe Resultat erhalten, d. i. die Substanz erwies sich ganz ohne Einwirkung auf die Darmperistaltik der Katze, wenigstens innerhalb der ersten Stunden nach der Vergiftung. Länger den Versuch fortzusetzen, war mir nicht gut möglich. Wir sahen bei den oben angegebenen Versuchen mit intravenöser Injection die Magendarmschleimhaut nur sehr wenig afficirt. Daher scheint es a priori unwahrscheinlich, dass dieser Stoff vom Blute aus abführend wirkt. Damit stimmt auch eine weitere Erfahrung überein, die ich bei den eben genannten Thierversuchen machte: die vergifteten Thiere litten selbst bei tödtlichen Dosen gar nicht an Diarrhöe. Aber auch in solchen Fällen, wo die Menge unzureichend war, um letal zu wirken und das Thier daher am Leben blieb, war keine Spur von Diarrhöe wahrzurehmen. Die specifische abführende Wirkung der Bryonia auf den Darm kommt eben nur gut zu Stande, wenn man das Bryonidin in einer möglichst schwer resorbirbaren Form per os einführt, wie dies beim Einnehmen der Wurzel der Fall ist.

g. Der Einfluss des Pancreassaftes auf das Bryonidin.

Da viele Glycoside von den Fermenten des Pancreassaftes zerlegt werden, schien es mir wünschenswerth, einen solchen Spaltungsversuch auch mit dem Bryonidin extra corpus anzustellen. Ich benutzte dazu das trockne Kühne'sche Pancreaspräparat, welches in sehr wirksamer Form von Grübler in Leipzig in den Handel gebracht wird. Dasselbe liefert mit 0,1procentiger Salicylsäure einen sterilen Auszug.

Versuch 34. 0,6 g Bryonidin in wässriger Lösung wurde mit 4 ccm eines 4procentigen Auszuges aus Kühne'schem trocknen Pancreas versetzt, durch Zusatz von Sodalösung deutlich alkalisch gemacht und dann bei einer Temperatur von 41,5 ° 18 Stunden lang digerirt. Die etwas getrübte Flüssigkeit wurde dann filtrirt und einer Katze von 2 Kilo intravenös applicirt. Während der Operation war die Katze unruhig, nach der Operation erholte sie sich sehr bald und zeigte keinerlei Vergiftungserscheinungen, trotzdem sie mehrere Tage beobachtet wurde.

Da dieses Thier am Leben blieb, obwohl 0,6 g Bryonidin mehr als genug ist, eine 2 Kilo schwere Katze in 1—2 Stunden zu tödten, so zeigt dieser Versuch, dass das Bryonidin durch langdauernde Einwirkung von alkalischem Pancreasauszug zersetzt und auf diese Weise unschädlich gemacht wird. Diese zersetzende Wirkung wird natürlich das gelöste Bryonidin eher betreffen als das in ungelösten Wurzeltheilchen befindliche.

h. Einwirkung des Bryonidins auf die peripheren Nerven.

In keinem meiner Versuche konnte ich bei den vergifteten Thieren eine Aenderung der Sensibilität constatiren. Die Thiere gaben bis zum Ende Schmerzensäusserungen bei der Application starker Reize von sich. Auch die motorischen Nerven liessen keine Aenderung ihrer Reizbarkeit unter dem Einflüsse des Bryonidins wahrnehmen.

Versuch 35. Der beiderseits frei präparirte Nervus ischiadicus eines Frosches wurde an der Austrittsstelle aus dem Rückenmark durchtrennt und mit dem Unterschenkel in Verbindung belassen, nachdem beide Oberschenkel im unteren Drittel abgetrennt worden waren. Der eine Nerv wurde zunächst in normale Kochsalzlösung gebracht und auf die elektrische Erregbarkeit geprüft, dann wurde er in eine 1procentige Bryonidinlösung gelegt, während das andere solche Präparat zur Controle in Kochsalzlösung verblieb. Nach einigen Minuten wurden beide Präparate von Neuem auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft: sie war aber bei beiden Präparaten ziemlich die nämliche geblieben.

Auch bei subcutaner Vergiftung der Frösche habe ich niemals eine curareartige oder sapotoxinartige Beeinflussung der Nerven wahrgenommen.

Ich bin damit am Ende meiner Versuche mit Bryonidin angelangt. Dieselben ergeben, dass die Wirkung der getrockneten Bryoniawurzel nicht auf einem Gehalte an Bryonin, sondern an dem von mir entdeckten Bryonidin beruht. Das Bryonidin wirkt auf Frösche, Kaninchen, Katzen und Hunde in gleicher Weise ein, und zwar indem es das Centralnervensystem lähmt. Ausserdem wirkt es bei längerem Contact mit der Magendarmschleimhaut auf diese reizend, eine Wirkung, die auch bei Einspritzung ins Blut zu stande kommt, wenn auch in geringerem Grade.

i. Wirkung der Spaltungsproducte des Bryonidins.

Ich habe oben angeführt, dass durch längeres Erwärmen mit alkalischem Pancreasauszug das Bryonidin entgiftet wird. Es liegt nahe, dabei an eine Abspaltung von Zucker zu denken. Es schien mir nun wünschenswerth, dafür noch einen directen Beweis in der

Weise zu erbringen, dass ich mit verdünnter Mineralsäure das Bryonidin bis zur völligen Abspaltung des Zuckers erhitzte und den dabei sich ergebenden harzigen Spaltungskörper auf seine Ungiftigkeit untersuchte.

Versuch 36. 1,0 g Bryonidin wurde in 20 ccm Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure so lange gekocht, bis alle Glycose abgespalten war. Die jetzt am Boden des Fläschchens klebenden harzartigen Spaltungsproducte wurden, von der Glycose durch Filtration getrennt, in Alcohol gelöst, diese Lösung mit Wasser verdünnt und einer Katze durch die Sonde in den Magen eingebracht. Die Katze blieb am Leben und ganz gesund.

Mithin dürfte auch das durch Kochen mit Säuren erzielbare Spaltungsproduct als unwirksam zu bezeichnen sein, ganz ebenso wie wir dies von dem durch Pancreasspaltung erzielbaren gesehen haben.

k. Versuche mit der frischen Wurzel.

Dem Leser wird es nicht entgangen sein, dass zwischen den Angaben der Litteratur und den Ergebnissen meiner Experimente ein auffallender Widerspruch herrscht. So soll nach Orfila das wässrige Decoct aus 16 g Rad. Bryoniae einen Hund in ca. 20 Stunden tödten, während bei mir nicht einmal das filtrirte Decoct aus 50 g trockener Wurzel eine Katze zu tödten im Stande war. Es liegt nahe, hier zu vermuthen, dass Orfila's Wurzel frischer war als die meinige, welche nachweislich gut conservirt, aber mehrere Jahre alt war. Da ferner die beim Menschen vorgekommenen Vergiftungen meist durch den Genuss frischer Wurzel, resp. ihres Saftes verursacht worden sind, so lag mir daran, auch die Wirkung der frischen Wurzel und ihres Saftes auf Thiere selbst zu prüfen. Ich experimentirte wieder mit Fröschen, Kaninchen und Katzen. Ich benutzte zu diesen Versuchen die im hiesigen botanischen Garten frei wachsende, anfangs April ausgegrabene, mehrjährige Rad. Bryoniae alba L., die mir der Herr Director, Prof. Russow, und der Herr Inspector des botanischen Gartens, Herr C. Bartelsen, in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellten. Gerade eine Pflanze von dieser Fundstelle zu nehmen, hatte deshalb Interesse, weil vor 33 Jahren mein Commilitone Wolodzko ebenfalls Bryonienwurzel des hiesigen Gartens untersucht und activ gefunden hatte.

Versuch 37. Ich presste im April 1889 100 g ganz frischer Wurzel kalt aus und von den 35 ccm gewonnenen Saftes spritzte ich 2 ccm, entsprechend 6 g Wurzel, einem Frosch unter die Haut. Der Frosch blieb am Leben. Ich spritzte demselben Frosche am nächsten Tage noch 2 ccm (also wieder entspr. 6 g) mit demselben ganz negativen Resultate ein. Der übrige Theil des Saftes (31 ccm = 88 g Wurzel) wurde einer Katze durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Nach etwa 10 Minuten starkes Erbrechen. Die Katze aber blieb am Leben.

Versuch 38. Ich presste 100 g frischer April-Wurzel aus und bekam fast eben so viel (nämlich 36 ccm) wenig bitter, aber stark fade schmeckenden Saft, den ich in toto einem Kaninchen per os applicirte. Obwohl schon hier die eingeführte Menge nicht durch Erbrechen aus dem Organismus entfernt werden konnte, blieb das Kaninchen doch am Leben. Ich presste daher nach einigen Tagen 120 g Wurzel aus und zog dann den Presskuchen noch mehrmals mit Alcohol aus. Dieser alcoholische Auszug wurde dann mit dem ausgepressten Safte vereinigt und von dem

dabei entstandenen Niederschlage von Schleim und Eiweiss durch Filtration befreit. Der Alcohol wurde durch Abdampfen zum grössten Theile entfernt, und der Rückstand demselben Kaninchen per os beigebracht. Aber auch dieses Mal trat keine Vergiftung ein. Das Kaninchen blieb am Leben und ganz gesund.

Meine chemischen Versuche, aus dem frischen Safte der Zaunrübe mit Beobachtung aller Cautelen die Glycoside darzustellen, ergaben so gut wie gar keine Ausbeute, obwohl ich zu dieser Zeit mit ihrer Darstellungsmethode genügend vertraut war: Aus dem Safte von 400 g frischer Wurzel bekam ich so minimale Spuren, die ich nicht einmal chemisch feststellen konnte, ob es ein Körper glycosidischer Natur war, den ich gewonnen hatte.

Aus diesen sehr gut zu einander passenden chemischen und physiologischen Versuchen mit der frischen Wurzel kann ich nur den Schluss ziehen, dass die hier zu Lande wachsende Rad. Bryoniae albae im April vollständig unwirksam ist und das wirksame Glycosid gar nicht oder nur in so geringen Spuren enthält, dass sich dasselbe weder durch den bittern Geschmack, noch durch die Spaltungsreaction sicher nachweisen lässt. Wolodzko, der im October und November gearbeitet hat, bekam dagegen wohl Wirkungen, womit bewiesen ist, dass die Wurzel in der That mit der Jahreszeit ihren Gehalt an wirksamen Stoffen sehr ändert. Dazu stimmt, dass Prof. Kobert, der nach Abschluss meiner Versuche im Spätherbst 1889 wieder eine Wurzel von derselben Grösse ausgraben liess, als die meinigen gewesen waren, dieselbe bitter schmeckend und vom Magen aus für Kaninchen und Katzen in Dosen von 15 g pro kg Thier tödtlich wirkend fand. Durchfall trat freilich auch diesmal nicht ein, vielmehr scheint dieses Symptom lediglich bei Menschen constant und besonders ausgesprochen zu sein.

D. Therapeutisches.

Ueber die pharmakotherapeutische Benutzung der Bryonienwurzel verbreiten sich ausführlich Murray [1]) und Trautmann. [2]) Aber schon Murray sagt: „vix hodie amplius praxin ingreditur". Es würde Papier- und Zeitverschwendung sein, wenn ich die von den genannten beiden Autoren aufgezählten vielen Indicationen alle wiederholen wollte. Dass die frische, im Herbst gegrabene Wurzel aber activ ist und bei Menschen Brechen und Durchfall macht, während die getrocknete sehr wenig wirkt, hat Wolodzko [3]) schon vor 33 Jahren

1) Apparatus medicaminum, vol. I, Göttingae 1793, p. 599.

2) De radice Bryoniae albae ejusque in hemicrania arthritica usu auctore Frid. Aug. Maurit. Trautmann. Dissert. inaug. Lipsiae 1825.

3) De materiis ad Elaterii ordinem pertinentibus quaedam disquisitiones auctore Henrico Wolodzko. Dissert. inaug. Dorpati Livonum 1857.



über allen Zweifel erhoben. Ich bestätige dies, füge aber hinzu, dass im Frühjahr auch die frische Wurzel wirkungslos ist. Für die Darstellung der in Amerika officinellen Tinctura Bryoniae dürfte diese Thatsache nicht ohne Belang sein. Es wird aber wohl Niemandem einfallen, der ferneren Anwendung einer Pflanze das Wort zu reden, welche 1) wegen ihrer darmentzündenden Abführwirkung höchst unangenehm und gefährlich ist; welche 2) im Frühjahr ganz unwirksam ist; welche 3) im Herbst zwar wirksam ist, aber beim Trocknen ihre Wirkung zum grössten Theil verliert. Die von Petrescu der Pflanze zugeschriebenen Wirkungen kommen der von mir untersuchten livländischen und deutschen Bryonia alba nicht zu; ob sie der in Bukarest gewachsenen zukommen, hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen. Eine Untersuchung der Pflanze von C. F. Heller, [1]) welche ich in The Dispensatory of the United States citirt finde, ist mir nicht zugängig gewesen, so dass ich nicht einmal weiss, ob dieselbe mit Thierexperimenten verbunden ist oder nicht. Ebenso kenne ich die Versuche [2]), nach denen Bryonin in Dosen von zwei Gran auf Menschen stark purgirend wirken soll, nicht, möchte aber behaupten, dass es sich hier um eine Verwechslung mit Bryonidin handelt.

Was die übrigen Species der Bryonia anlangt, so steht Bryonia dioica Jacq. der alba botanisch so nahe, dass eine Verschiedenheit der Wirkungen beider nicht wahrscheinlich ist. Einige weitere Species, wie Bryonia cretica L., Bryonia callosa Rottb., Bryonia americana L., Bryonia africana Thbg., Bryonia scabra Thbg. und Bryonia scrobiculata Hochst. wirken nach Rosenthal und anderen Autoren wie die alba und dürften daher wohl auch dieselben Stoffe enthalten als diese.

Noch zwei weitere Species, Bryonia epigaea Rottb. und Bryonia Tayuya Mart. werden gegen Syphilis angewandt; ich fürchte jedoch, dass die wirksamen Bestandtheile derselben nicht mehr pharmakotherapeutisches Vertrauen verdienen als die Bestandtheile der alba, ja dass sie eventuell sogar ebenfalls mit diesen identisch sind.

---

1) Americ. Journal of Pharmacy 1887, p. 68.

2) Americ. Journal of Pharmacy, Vol. 28, p. 166.

Schlusswort des Herausgebers.

Die vorstehenden zwei Arbeiten scheinen mir geeignet, unser Wissen über die Bittermittel in verschiedener Hinsicht zu fördern und das Verständniss für die historische Bedeutung derselben zu klären.

Zunächst ergiebt sich, dass die pharmakologische Wirkung der bitter schmeckenden Stoffe keineswegs eine einheitliche und die Intensität der Wirkung keineswegs eine dem Grade der Bitterkeit entsprechende ist, so dass wir mindestens drei Gruppen unserer Stoffe unterscheiden müssen, nämlich 1) gänzlich unwirksame wie z. B. Bryonin und Salicinereïn[1]), 2) stark giftige wie Bryonidin, die zwei Urechitessubstanzen und das Exostemmin; endlich 3) therapeutisch brauchbare wie Cetrarin, Absinthin, Columbin etc. Die Völker der Urzeit haben die ihnen zugängigen Amara lediglich nach dem Grade der Bitterkeit geschätzt; so ist es gekommen, dass sie brauchbare und unbrauchbare arzneilich verwendeten. Allmählich im Laufe der Jahrtausende hat sich die Brauchbarkeit einiger bei Appetitlosigkeit, Magendruck, Chlorose und Hartleibigkeit bei den Völkern der verschiedensten Erdtheile immer mehr herausstellt, während andere dagegen in den Hintergrund traten. Die wissenschaftliche Medicin hat diese empirischen Kenntnisse des gemeinen Mannes vielfach verlacht, muss jetzt aber allmählich doch zugeben, dass sie richtig sind. Es ist eine Ehrenpflicht der Schulmedicin, die seit einigen Jahren begonnene rationelle Erforschung der Wirkungen der rein dargestellten Amara eifrig fortzusetzen und durch Versuche an Thieren und an Tausenden von Patienten der verschiedensten Art endlich zu einer wohl abgerundeten zu machen. Sollte das vorstehende Bändchen dazu einiges beizutragen im Stande sein, so würde damit ebenso der historisch medicinischen Forschung als der leidenden Menschheit gedient sein.

---

1) Dieser im Dragendorff'schen Institute von Jacoby gefundene Bitterstoff der Salix cinerea wurde von mir als völlig unwirksam selbst in recht grossen Dosen gefunden. Kobert.

Halle a. S., Buchdruckerei des Waisenhauses.


UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 00921 8259



